

Deres dato

Deres referanse

Vår dato

Vår referanse

Seksjon/saksbehandler

2005-01-31

200410133

LØ/LR/ABH/THH

Refusjonsrapport

1. OPPSUMMERING

Formål:

Å vurdere solifenacin (Vesicare) for pliktmessig refusjon etter forskrift av 18. april 1997 nr. 330 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler og spesielt medisinsk utstyr (blåreseptforskriften) § 9 pkt. 40 litra a.

Indikasjon:

Symptomatisk behandling av urgeinkontinens og/eller hyppig vannlating og økt vannlatingstrang som kan forekomme hos pasienter med overaktiv blære.

Bakgrunn:

Det antas at minst 300 000 mennesker i Norge har urininkontinens på grunn av overaktiv blære¹. De vanligste behandlingsformene mot overaktiv blære involverer blæretrening, medikamentell behandling (dvs. behandling med tolterodin (Detrusitol)) eller operasjon. Solifenacin (Vesicare) ser ut til å ha klinisk effekt- og bivirkningsprofil på linje med tolterodin (Detrusitol).

Resultat:

I den innsendte kliniske dokumentasjonen er solifenacin (Vesicare) 5 mg og 10 mg OD ikke dårligere enn tolterodin (Detrusitol) 2 mg BID mhp. måleparametrene "antall vannlatinger per døgn", "reduisert antall episoder med vannlatingstrang (urge-episoder)" og "mengde av uttømming per vannlating". Når det gjelder måleparameteren "antall episoder av inkontinens per døgn", kunne det ikke vises noen forskjell mellom tolterodin (Detrusitol) 2 mg BID og solifenacin (Vesicare) 5 mg og 10 mg OD. Legemiddelverket oppfatter sistnevnte måleparameter som den mest sentrale og viktigste i refusjonsøyemed.

Legemiddelverket anser solifenacin (Vesicare) til å kunne være et kostnadseffektivt legemiddel, og et legemiddel som ikke vil medføre ekstra kostnader i forbindelse med en refusjon etter § 9. Det tas forbehold om at en vektet pris av solifenacin ikke skal overstige referansealternativets (tolterodin (Detrusitol)) vektete pris. Dette kan forekomme dersom salgsandelen mellom 5 mg og 10 mg endres betydelig. I så tilfellet vil solifenacin være mer kostbart enn referansealternativet og dermed ikke refunderbart på bakgrunn av det dokumentasjonsgrunnlaget som foreligger.

Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse.

Vedtak:

Statens legemiddelverk har vedtatt at solifenacin (Vesicare) innvilges refusjon etter § 9 punkt 40 litra a) med følgende forbehold:

En vektet pris av solifenacin skal ikke overstige referansealternativets (tolterodin (Detrusitol)) vektete pris.

Vedtaket er betinget i den forstand at det kan revurderes og endres dersom det tilkommer nye forhold som endrer grunnlaget eller premissene for refusjonsvedtaket.

2. SØKNADSLOGG

Refusjonssøker:	Yamanouchi Pharma AS	
Preparat:	Vesicare	
Virkestoff:	Solifenacin	
Indikasjon:	Symptomatisk behandling av urgeinkontinens og/eller hyppig vannlating og økt vannlatingstrang som kan forekomme hos pasienter med overaktiv blære.	
ATC-nr:	G04 BD 08	
Søknadsprosess:	Søknad mottatt Statens legemiddelverk:	2004-08-31
	Evt. opphold i saksbehandlingen:	2005-01-07
	Svarbrev mottatt hos Statens legemiddelverk:	2005-01-11
	Vedtak fattet:	2005-02-01
	Saksbehandlingstid: 144 dager	

3. INTRODUKSJON/BAKGRUNN

Beskrivelse av det underliggende helseproblem

Overaktiv blære (OAB) er et syndrom som påvirker fyllefasen til blæren, og er karakterisert med symptomer som hyppig vannlating og vannlatingstrang (urgency), med eller uten inkontinens. OAB influerer en persons fysiske, sosiale og emosjonelle velvære. Prevalensen for OAB øker med alderen, og rammer 30 % til 40 % av populasjonene over 75 år. Det antas at minst 300 000 mennesker i Norge har urininkontinens på grunn av overaktiv blære¹.

Overaktiv blære skyldes nettopp at blæremuskulaturen er overaktiv. Blæren skal normalt være avslappet mens den fylles med urin. Isteden ses ukontrollerte sammentrekninger i blærevegg-muskulaturen, selv om blæren ikke er full. Det oppleves som plutselig og overveldende vannlatingstrang.

3.2. Eksisterende behandlingsmuligheter

I Norge finnes ett preparat indisert mot overaktiv blære, tolterodin (Detrusitol). Tolterodin (Detrusitol) er en muskarinreseptorantagonist som blokkerer acetylkolins virkning på blæremuskelen. En stor ulempe er at virkestoffet ikke virker selektivt på blæra, men i tillegg har effekt på spytt-kjertelen, tarm og øye. Dette fører til bivirkninger som munntørrehet, forstoppelse og sløret syn. Munntørrehet er mest hyppig, og hovedgrunnen for avbrutt behandling for tolterodin (Detrusitol). De uønskede antimuskarinerge effektene kan begrense doseringen slik at man ikke oppnår maksimal effekt.

Preparatet foreligger nå i langsomt oppløselig form som kan doseres en gang daglig. Anbefalt startdose er 4 mg. Tolterodin (Detrusitol) er i dag enerådende alternativ ved medikamentell behandling av urgeinkontinens. Det ytes refusjon fra folketrygden etter § 9 punkt 40.

Av ikke-medikamentell behandling kan pasientene ha nytte av blæretrening, bekkenbunnstrening, livsstilsråd og elektrostimulering.

4. BEHANDLING MED SOLIFENACIN (VESICARE)

Solifenacin (Vesicare) er en kompetitiv, spesifikk kolinerg reseptorantagonist. Preparatet har en avslappende effekt på urinblærens muskulatur, og fører til at vannlating skjer mer kontrollert.

Effekten av solifenacin (Vesicare) 5 mg OD er bekreftet i to studier (015 og 018), og for solifenacin (Vesicare) 10 mg OD i fire fase III-studier (013, 014, 015 og 018). Hver av disse fase III-studiene er av 12 ukers varighet etter en 2-ukers singelblindet placebo innkjøringsperiode (015, 018) eller en 2-ukers utvaskingsperiode (013, 014). Studiedesign er av type: Multisenter, randomisert, dobbeltblindet, placebo-kontrollert, parallellgruppe, standard dose. En studie (015) inkluderte også en arm med den aktive komparatoren tolterodin (Detrusitol) 2 mg BID, slik at man fikk sammenlignet effekt- og bivirkningsprofil solifenacin (Vesicare) med medisinsk standard terapi for OAB. Langtidseffekt for solifenacin (Vesicare) ble evaluert ut fra en åpen langtidsstudie som varte i 40 uker (019). Pasientene ble rekruttert fra dem som fullførte behandling i studiene 015 og 018.

Tabell 1: Tabular oversikt over de 4 pivotale kontrollerte fase 3-studiene².

Study no	Other Study Identifier	Objectives	Study design/ control	Test product; dosage: Days ⁵ route	Number in SAF ⁶ on YM905	Age range (mean) [years]	Sex (SAF/ ² FAS)	Healthy subject/Patient diagnosis	Treatment duration (on YM905)
905-CL-013	US	Confirm efficacy versus placebo in reducing number micturitions/24 hrs; safety, tolerability	Phase 3, randomised, DB, PC, parallel-group, fixed-dose study	YM905: 10 mg Placebo	672 total: 340 YM: <65=232 ≥65=108 ≤75=38	18-88 (59)	123 M 549 F	Patients with OAB	12 weeks
905-CL-014	US	Confirm efficacy versus placebo in reducing no. of micturitions/24 hrs, safety and tolerability	Phase 3, randomised, DB, PC, parallel-group, fixed-dose study	YM905: 10 mg Placebo	634 total 318 YM: <65=184 ≥65=134 ≤75=49	22-88 (60)	114 M 520 F	Patients with OAB	12 weeks
905-CL-015	EU	Efficacy, safety, and tolerability; compare efficacy/safety YM905 with tolterodine (TTD)	Phase 3, randomised, DB, PC, active-controlled, parallel group study	YM905: 5 mg YM905: 10 mg TTD: 2 mg bid Placebo	1077 total 279 YM 5 268 YM10	19-85 (58)	258 M 775 F	Patients with OAB	12 weeks
905-CL-018	EU	Efficacy, safety, and tolerability	Phase 3, randomised, DB, PC, parallel group study	YM905: 5 mg YM905: 10 mg Placebo	907 total: 606 YM	18-85 (56)	155 M 702 F	Patients with OAB	12 weeks

⁵ Days= Study day (s), inclusive, during which the adjacent study drug dosage was administered. Denoted in the table by the abbreviation "D"

⁶ SAF = Safety population; FAS = full analysis set (intent-to-treat population). Numbers of males and females may be based on either SAF or FAS, depending on availability in the clinical study reports.

Tabell 2: Resultater (samlet data) fra 4 kontrollerte fase 3-studier ved behandling i 12 uker³

	Placebo	Vesicare 5 mg én gang dag- lig	Vesicare 10 mg én gang dag- lig	Tolterodin 2 mg to ganger daglig
Antall vannlatinger per 24 timer				
Gjennomsnittlig referanseverdi	11,9	12,1	11,9	12,1
Gjennomsnittlig reduksjon fra referanseverdi	1,4	2,3	2,7	1,9
%-endring fra referanseverdi	(12 %)	(19 %)	(23 %)	(16 %)
N	1138	552	1158	250
p-verdi*		<0,001	<0,001	0,004
Antall urge-episoder per 24 timer				
Gjennomsnittlig referanseverdi	6,3	5,9	6,2	5,4
Gjennomsnittlig reduksjon fra referanseverdi	2,0	2,9	3,4	2,1
%-endring fra referanseverdi	(32 %)	(49 %)	(55 %)	(39 %)
N	1124	548	1151	250
p-verdi*		<0,001	<0,001	0,031
Antall episoder av inkontinens per 24 timer				
Gjennomsnittlig referanseverdi	2,9	2,6	2,9	2,3
Gjennomsnittlig reduksjon fra referanseverdi	1,1	1,5	1,8	1,1
%-endring fra referanseverdi	(38 %)	(58 %)	(62 %)	(48 %)
N	781	314	778	157
p-verdi*		<0,001	<0,001	0,009
Antall episoder av nokturni per 24 timer				
Gjennomsnittlig referanseverdi	1,8	2,0	1,8	1,9
Gjennomsnittlig reduksjon fra referanseverdi	0,4	0,6	0,6	0,5
%-endring fra referanseverdi	(22 %)	(30 %)	(33 %)	(26 %)
N	1005	494	1035	232
p-verdi*		0,025	<0,001	0,199
Mengde av uttømming per vannlating				
Gjennomsnittlig referanseverdi	166 ml	146 ml	163 ml	147 ml
Gjennomsnittlig økning fra referanseverdi	9 ml	32 ml	43 ml	24 ml
%-endring fra referanseverdi	(5 %)	(21 %)	(26 %)	(16 %)
N	1135	552	1156	250
p-verdi*		<0,001	<0,001	<0,001
Antall bind per 24 timer				
Gjennomsnittlig referanseverdi	3,0	2,8	2,7	2,7
Gjennomsnittlig reduksjon fra referanseverdi	0,8	1,3	1,3	1,0
%-endring fra referanseverdi	(27 %)	(46 %)	(48 %)	(37 %)
N	238	236	242	250
p-verdi*		<0,001	<0,001	0,0010

Merk: Vesicare 10 mg og placebo ble brukt i 4 av de pivotale studiene. I 2 av de 4 studiene ble også Vesicare 5 mg brukt, og en av studiene omfattet tolterodin 2 mg 2 ganger per dag.

Ikke alle parametere og behandlingsgrupper er vurdert i de enkelte studiene. Derfor kan antallet pasienter avvike per parameter og behandlingsgruppe.

* p-verdi for den parvise sammenligning med placebo.

I den innsendte kliniske dokumentasjonen er solifenacin (Vesicare) 5 mg og 10 mg OD ikke dårligere enn tolterodin (Detrusitol) 2 mg BID med hensyn på måleparametrene ”antall vannlatinger per døgn”, ”reduisert antall urge-episoder” og ”mengde av uttømming per vannlating”. Når det gjelder måleparameteren ”antall episoder av inkontinens per døgn”, kunne det ikke vises noen forskjell mellom tolterodin (Detrusitol) 2 mg BID og solifenacin (Vesicare) 5 mg og 10 mg OD. Legemiddelverket anser sistnevnte måleparameter som den mest sentrale og viktigste i refusjonsøyemed.

Effektresultatene til komparator blir noe svekket ved at man har benyttet tolterodin (Detrusitol) 2 mg BID, og ikke tolterodin (Detrusitol) 4 mg OD som fins på det norske markedet i dag. I den innsendte dokumentasjonen for markedsføringstillatelse av tolterodin (Detrusitol) 4 mg depot-formulering (SR) og i nyere studier har man sett en tendens til bedre effekt- og bivirkningsprofil sammenlignet med tolterodin (Detrusitol) raskt-oppløselig tablett (IR). Effektresultatene for IR-formuleringen som benyttes i Yamanouchis helseøkonomiske analyse kan derfor være noe dårligere vs. SR-formuleringen. Dette har firmaet vurdert i sensitivitetsanalysen, hvor de ved å legge til ekstra-effekt for SR-formuleringen, kommer frem til at det ikke er forskjell i effekt mellom solifenacin (Vesicare) begge styrker og komparator (SR) ved sammenligning av måleparametrene ”antall vannlatinger per døgn” og ”antall episoder av inkontinens per døgn”. Det er sannsynlig at dette også vil gjelde for måleparametrene ”mengde av uttømming per vannlating” og ”antall urge-episoder” selv om disse ikke er vurdert i sensitivitetsanalysen.

5. EN LEGEMIDDELØKONOMISK ANALYSE AV SOLIFENACIN (VESICARE)

Refusjonssøker benytter tolterodin (Detrusitol) som referansealternativ i den legemiddeløkonomiske analysen av solifenacin. Legemiddelverket er enig i dette ettersom tolterodin (Detrusitol) er det eneste produktet i Norge mot urgeinkontinens. Solifenacin (Vesicare) finnes i styrkene 5 mg og 10 mg. Den anbefalte dosering for solifenacin (Vesicare) er 5 mg per dag, men det kan ved behov være nødvendig å øke til 10 mg. Med tilsvarende dokumentert behandlingseffekt som referansealternativet, er kostnadsaspektet avgjørende for kostnadseffektivitetsraten.

5.1. Refusjonssøknadens modell- og metodeapparat

Sammenlignet med referansealternativet har solifenacin 5 mg tablett lavere medikamentelle kostnader, mens 10 mg har høyere kostnader. Andelen eller fordelingen disse imellom blir dermed avgjørende for hvorvidt solifenacin er et kostnadseffektivt legemiddel, gitt lik effekt. I stedet for å fokusere på dette momentet, benytter refusjonssøker seg av en cost-effectiveness analysis (CEA). Problemet er at refusjonssøker ikke klarer å dokumentere at 10 mg solifena-

cin er et kostnadseffektivt legemiddel. Dette beror på at det ikke dokumenteres hvordan EQ-5D helsemålene (utility weights) oppnås.

Et bedre alternativ i denne saken er å benytte en kostnadsminimeringsanalyse for å vise at en behandling med solifenacin (Vesicare) er et kostnadseffektivt legemiddel totalt sett. Refusjonssøker hevder at salget av 5 mg vil utgjøre om lag 90 % av det solgte kvantum solifenacin. Dersom en slik fordeling er riktig, vil solifenacin være et kostnadsbesparende legemiddel totalt sett sammenlignet med referansealternativet. Det kan også argumenteres for at fordelingen kan være jevnere uten at dette nødvendigvis vil gjøre en behandling med solifenacin mer kostbar enn referansealternativet.

5.2 Legemiddelets kostnadseffektivitet

I følge tall hentet fra Farmastat er fordelingen av definerte døgndoser (DDD) 77 % (5 mg) og 23 % (10 mg)⁴. Denne fordelingen kan bare i begrenset grad brukes for å avdekke salgsforholdet mellom styrkene ettersom tallgrunlaget kun er to måneders salg. I mangelen på bedre dokumentasjon vil denne fordelingen likevel benyttes som utgangspunkt for beregningen av de medikamentelle kostnadene ved en refusjon av solifenacin etter § 9.

Vektet pris endrer seg med en endring i den prosentvise fordeling i salget mellom 5 mg og 10 mg. I en kostnadsminimeringsanalyse kan ikke de medikamentelle kostnadene overstige referansealternativets. For å finne hvorvidt dette er tilfelle i denne saken kan likning 1 brukes.

(1)

$$\alpha p_{30}^{\text{vesicare}5\text{mg}} + \beta p_{90}^{\text{vesicare}5\text{mg}} + (1 - \alpha - \beta) p_{30}^{\text{vesicare}10\text{mg}} \leq \mu p^{\text{tolterodine}4\text{mg}} + (1 - \mu) p^{\text{tolterodine}2\text{mg}}$$

hvor α er %- vis andel av salget av solifenacin (Vesicare) 5 mg 30 pakning, β er tilsvarende for solifenacin (Vesicare) 5 mg 90 pakning, og hvor p_n^m er AUP per enhet ved pakningsstørrelse n på det tilhørende produktet m . Ved å sette inn for p_n^m får vi

(2)

$$\alpha 15,46 + \beta 14,71 + (1 - \alpha - \beta) 18,74 \leq \mu 16,29 + (1 - \mu) 17,26$$

Det fremkommer av dette at størrelsen på de ulike andelsvektene er avgjørende for utfallet, men samtidig at en 90 % / 10 % fordeling mellom styrkene er kostnadsbesparende uavhengig av fordelingen på pakningsstørrelsesnivå. Ved å bruke tallene hentet fra Farmastat oppnås følgende:

(3)

$$0,32 * 15,46 + 0,45 * 14,71 + (1 - 0,32 - 0,45) 18,74 \leq 0,7 * 16,29 + (1 - 0,7) 17,26$$

(4)
15,88 < 16,581

Dette innebærer at ved en salgsfordeling hvor $\alpha + \beta = 77\%$ (5 mg) og hvor salget av 10 mg utgjør 23 %, vil en vektet pris på solifenacin være lavere enn referansealternativet. Dersom en slik salgsfordeling blir lik den faktiske vil solifenacin være et kostnadsbesparende legemiddel totalt sett.

Legemiddelverket er av den oppfatning at solifenacin (Vesicare) kan være et kostnadseffektivt legemiddel, og et legemiddel som ikke vil medføre ekstra kostnader i forbindelse med en refusjon etter § 9. Det må tas forbehold om at en vektet pris av solifenacin ikke skal overstige referansealternativets (tolterodin (Detrusitol)) vektete pris. Dette kan forekomme dersom salgsandelen mellom 5 mg og 10 mg endres betydelig. I så tilfellet vil solifenacin være mer kostbart enn referansealternativet og dermed ikke refunderbart.

6. KONKLUSJON

Statens legemiddelverk har vedtatt at solifenacin (Vesicare) innvilges refusjon etter § 9 punkt 40 litra a) med følgende forbehold:

En vektet pris av solifenacin skal ikke overstige referansealternativets (tolterodin (Detrusitol)) vektete pris.

Vedtaket er betinget i den forstand at det kan revurderes og endres dersom det tilkommer nye forhold som endrer grunnlaget eller premissene for refusjonsvedtaket.

Med vennlig hilsen
STATENS LEGEMIDDELVERK

Erik Hviding
seksjonssjef

Aase Britt Holmboe
forsker

Thomas Hansen
forsker

7. REFERANSER

-
- ¹ Yamanouchi's innsendte helseøkonomiske analyse
 - ² Vesicare's EPAR
 - ³ Vesicare's SPC
 - ⁴ Bygger på tall hentet fra Legemiddelstatistikkbasen hos Farmastat