

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S

Sagsnr. 2024103266 (LMST)
Sagsnr. 2024104032 (MTN)
Den 3. december 2024

Medicintilskudsnetts indstilling – Obgemsa

Pierre Fabre har den 15. oktober 2024 ansøgt om generelt klausuleret tilskud til Obgemsa tabletter med indhold af vibegron i styrken 75 mg, til følgende klausul:

"Patienter med overaktiv blæresyndrom, hvor behandling med muskarinreceptorantagonist med generelt tilskud uden klausulering ikke er mulig."

Lægemiddelstyrelsen har anmodet om vores vurdering af ansøgningen.

Sagen blev behandlet på vores møde den 18. november 2024.

Vi indstiller under henvisning til de kriterier, der gælder ved afgørelse af, om der skal ydes generelt tilskud eller generelt klausuleret tilskud til et lægemiddel, at lægemidlet:

Obgemsa,
tabletter med indhold af vibegron i styrken 75 mg
(herefter Obgemsa)

får generelt klausuleret tilskud til følgende klausul:

"Patienter med overaktiv blæresyndrom, hvor behandling med muskarinreceptorantagonist med generelt tilskud uden klausulering ikke er mulig".

Markedsføring og udlevering

Obgemsa fik markedsføringstilladelse den 27. juni 2024 og er placeret i udleveringsgruppe B.

Godkendt indikation

Obgemsa er ifølge produktresuméet godkendt til symptomatisk behandling af voksne patienter med overaktiv blære-syndrom.¹

Anbefalet dosis og anvendelse

Den anbefalede dosis er 75 mg én gang dagligt.¹

Overaktiv blæresygdom

Overaktiv blæresyndrom (OAB) er en kronisk tilstand og et symptomatisk defineret syndrom med pludselig, bydende vandladningstrang (urgency) som det dominerende symptom. Diagnosen forudsætter udelukkelse af infektion, inflammation og organiske eller neurologiske forandringer i de nedre urinveje og bækken.² Forbruget af lægemidler til behandling af OAB er i Danmark steget med 18% de sidste 4 år, særligt forbruget af lægemidler med indhold af solifenacin og mirabegron har været stigende. I en årrække lå antallet af personer i behandling stabilt på 45.000, men i 2023 var næsten 53.500 personer i behandling. Ud af disse var 45% i aldersgruppen 65-79 år og 25% over 80 år. 55% af personerne i behandling var kvinder.³

Anbefalet behandling

Sundhedsstyrelsen

I en artikel af Sundhedsstyrelsen, *Rationel Farmakoterapi, Farmakologisk behandling af overaktiv blæresyndrom – hvad skal jeg nu vælge?*² (2017), fremgår det, at non-farmakologiske tiltag bør afprøves før farmakologisk behandling iværksættes. Hvis det vurderes, at der er behov for farmakologisk behandling, anbefales det billigste præparat. Der vurderes ikke at være tilstrækkelig gevinst, hverken i forhold til effekt eller bivirkninger, ved anvendelse af de dyrere præparater som førstevalg.

Der er to typer af lægemidler, der er godkendt til behandling af urgency-inkontinens, hyppig vandladning og imperiøs vandladningstrang hos patienter med OAB. Det er 1) blæreselektive, antikolinerge lægemidler, herunder tolterodin, trospiumchlorid, solifenacin, fesosterodin, darifenacin, oxybutynin og 2) β 3-agonisten mirabegron. Førstevalg er tolterodin og andetvalg er mirabegron. Behandlingen kan afprøves i 4-8 uger, hvorefter effekt og bivirkninger vurderes. Både de antikolinerge lægemidler og mirabegron har beskeden effekt på symptomerne ved OAB. Behandlingen seponeres, hvis patienten har uacceptable bivirkninger eller utilstrækkelig effekt. Effekten af tolterodin er i samme størrelsesorden som de øvrige præparater, bivirkningsprofilen er acceptabel, og præparatet har ringe interaktionspotentiale og giver sjældent CNS-bivirkninger. Mirabegron har ikke nødvendigvis bedre effekt, men forventeligt en bedre bivirkningsprofil end de antikolinerge lægemidler.

Det fremgår af Sundhedsstyrelsens retningslinje, *National klinisk retningslinje for urininkontinens hos kvinder*⁴ (2016), at behandling med β 3-agonist eller antimuskarinerg medicin anbefales til kvinder med urgency urininkontinens, da det ikke kan underbygges, at der er klinisk relevante forskelle.

Lægehåndbogen

Det fremgår af Lægehåndbogen, om *Overaktiv blære (OAB)*⁵ (2023), at behov for medikamentel behandling skal vurderes i forhold til effekt, bivirkninger og ønsket om at skulle medicineres over længere tid.

Muskarinreceptorantagonister - også kaldet antikolinerge lægemidler - anbefales til voksne med uopsættelig urininkontinens, som ikke har haft gavn af konservativ behandling. Der er ingen videnskabelige holdepunkter for, at det ene præparat er de andre overlegne i behandling af uopsættelig urininkontinens. Ved indikation for medicinsk behandling bør valget af præparat træffes ud fra bivirkningsprofil og pris. Effekten bedres i kombination med blæretøring. Mundtørhed er den hyppigste bivirkning, selvom forstoppelse, akkommodationsbesvær, træthed og kognitiv dysfunktion kan forekomme. Hvis antimuskarinbehandling ikke har effekt, eller der er uacceptable bivirkninger efter 4-8 uger, bør den seponeres.

Lægehåndbogen angiver følgende præparater som de bedst dokumenterede: darifenacin, oxybutynin, solifenacin, fesoterodin, trospiumchlorid og tolterodin. Der er få sammenlignende studier, men darifenacin, solifenacin og tolterodin regnes som klinisk ligeværdige.

Lægehåndbogen skriver også, at effekten af β 3-adrenoreceptor agonisten mirabegron er sammenlignelig med muskarinreceptorblokkere, men uden de samme bivirkninger. De hyppigste bivirkninger til muskarinreceptorblokkerne er mundtørhed, forstoppelse og akkommodationsproblemer. Ved at lade patienten selv dosisjustere og dermed finde det individuelt optimale behandlingsregime, synes behandlingen at være yderligere acceptabel.

Studier af vibegron

EMPOWUR⁶⁷

Et dobbeltblindet, randomiseret, placebo- og aktivkontrolleret fase III studie, der undersøgte effekten af vibegron hos patienter med overaktiv blære syndrom (OAB) med symptomer på imperiøs vandladning og hyppig vandladning med eller uden urge-inkontinens.

Inkluderet var 1518 patienter, som blev randomiseret 5:5:4 til vibegron 75 mg en gang dagligt (n=547), placebo en gang dagligt (n=540) eller tolterodin depotkapsel 4 mg en gang dagligt (n=431) i 12 uger. Behandlingsperioden var forudgået af 4 ugers wash-out og 2 ugers patientblindet placebobehandling.

De tre grupper var nogenlunde afbalancerede, men patienterne i vibegrongruppen var en smule ældre end i de to andre grupper – median 63 år vs. 61 år og lidt flere patienter var 65 år eller ældre. Ca. 85 % var kvinder og ca. 77 % havde inkontinens (våd OAB). Det mediane antal daglige vandladninger i gruppen, der indgik i effektanalysen (n=1463), var ca. 11,5 i alle grupper, median antal urge-episoder var ca. 8 og median antal urge-inkontinensepisoder i gruppen med våd OAB var ca. 3,5.

For det første endepunkt, reduktion i daglige vandladninger efter 12 uger, sås en reduktion på 1,8 i vibegrongruppen, 1,3 i placebogruppen og 1,6 i tolterodingruppen. Forskellen mellem vibegron og placebo var statistisk signifikant. For det andet endepunkt, reduktion i urge-inkontinensepisoder i patienter med våd AOB efter 12 ugers behandling, sås en reduktion på 2,0 i vibegrongruppen, 1,4 i placebogruppen og 1,8 i tolterodin-gruppen. Forskellen mellem vibegron og placebo var statistisk signifikant.

Der var en række sekundære endepunkter og her sås vibegron at være signifikant mere effektivt end placebo, når det kom til reduktion af total antal inkontinensepisoder, øgning i vandladningsmængde pr. vandladning og andel af patienter med våd OAB, der opnåede en reduktion af urgeinkontinensepisoder på ≥ 75 %.

EMPOWUR-EXT⁸

Et 40 ugers opfølgingsstudie for patienter, som havde fuldført 12 ugers behandling i EMPOWUR. 506 patienter blev inkluderet og patienter som havde fået vibegron 75 mg en gang dagligt eller tolterodin 4 mg en gang dagligt fortsatte denne behandling dobbeltblindet. Patienter, som havde fået placebo, blev randomiseret 1:1 til dobbeltblindet vibegron 75 mg en gang dagligt eller tolterodin 4 mg en gang dagligt.

De kliniske effekter, set i primærstudiet efter 12 ugers behandling, på reduktion i antal daglige vandladninger, urge-inkontinensepisoder, urge episoder, og total antal inkontinensepisoder blev bevaret for begge grupper under de 40 ugers behandling.

Kinjo et al⁹

Et prospektivt, randomiseret studie, der sammenlignede effekten af vibegron og mirabegron i postmenopausale japanske kvinder med behandlingsnaiv OAB.

199 kvinder blev randomiseret til enten mirabegron 50 mg en gang dagligt (n=97) eller vibegron 50 mg en gang dagligt (n=102) og behandlet i 12 uger. Gennemsnitsalderen var 71 år og det gennemsnitlige antal vandladninger/døgn var 9,4, antal daglige urge episoder var 2,4-2,7 og antal daglige urge-inkontinensepisoder var 1,8.

For begge grupper sås en reduktion i en valideret overaktiv blære syndrom system score (OABSS) og en forbedring af Quality of Life (QOL) efter 4 og 12 ugers behandling, men der var ikke forskel de to grupper imellem. Det gennemsnitlige antal vandladninger/døgn, urge episoder og urge-inkontinensepisoder faldt signifikant i begge grupper uden signifikant forskel grupperne imellem.

Indirekte sammenligninger af mirabegron og vibegron

Der er lavet én indirekte sammenligning¹⁰ og tre netværksmetaanalyser¹¹¹², herunder en ikke-publiceret analyse lavet til ansøger^a, til at sammenligne mirabegron og vibegron. Tre af analyserne inkluderer henholdsvis 11¹², 10^a og 9¹⁰ studier, hvoraf 8 var de samme og den sidste analyse inkluderer 5¹¹ studier, hvoraf kun 2 også var inkluderet i de andre analyser. Overordnet finder analyserne, at de to lægemidler er sammenlignelige med hensyn til effekt og bivirkninger i patienter med OAB, og at vibegron måske er en smule mere effektivt til at reducere inkontinensepisoder end mirabegron.

Pris og behandlingsalternativer

Behandlingsprisen for Obgemsa er ██████████ kr. per daglig dosis.

Behandlingsprisen for β3-agonisten mirabegron er 10,18-11,38 kr. per daglig dosis. Mirabegron har generelt klausuleret tilskud til patienter med overaktiv blæresyndrom, hvor behandling med antikolinerge lægemidler med generelt tilskud ikke er mulig.

Behandlingsprisen for de antikolinerge lægemidler tolterodin og solifenacin, der har generelt tilskud, er 0,58-0,81 kr. per daglig dosis. Behandlingsprisen for de øvrige antikolinerge lægemidler uden generelt tilskud er 4,61-181,83 kr. per daglig dosis.

Begrundelse

Vi indstiller, at lægemidlet Obgemsa får generelt klausuleret tilskud til følgende klausul:

"Patienter med overaktiv blæresyndrom, hvor behandling med muskarinreceptorantagonist med generelt tilskud uden klausulering ikke er mulig".

Vi vurderer, at Obgemsa har en sikker og værdifuld terapeutisk effekt på en velafgrænset indikation og at den behandlingsmæssige værdi af Obgemsa står i rimeligt forhold til prisen, når lægemidlet anvendes til patienter omfattet af den ansøgte tilskudsklausul.

I vores vurdering af, at Obgemsa har en sikker og værdifuld terapeutisk effekt på en velafgrænset indikation, lægger vi vægt på, at Obgemsa er godkendt til symptomatisk behandling af voksne patienter med overaktiv blære-syndrom¹. Vi lægger også vægt på, at studier med vibegron har vist en statistisk signifikant, omend beskeden, reduktion i antallet af daglige vandladninger efter 12 ugers behandling. I EMPOWUR-studiet sås således en reduktion på 1,8 daglige vandladninger i vibegrongruppen, 1,3 daglige vandladninger i placebogruppen og 1,6 daglige vandladninger i tolterodingruppen.

Vi vurderer, at for patienter omfattet af klausulen står den behandlingsmæssige værdi af Obgemsa i et rimeligt forhold til prisen. Dette gælder, når Obgemsa stilles over for behandling med lægemidler med indhold af mirabegron, som har generelt klausuleret tilskud til samme klausul og hvor behandlingsprisen for Obgemsa er på niveau med behandlingsprisen for dette lægemiddel. Vi lægger også vægt på, at indirekte sammenligninger mellem mirabegron og vibegron viser, at de to lægemidler er sammenlignelige med hensyn til effekt og bivirkninger. Vi lægger endeligt vægt på, at Sundhedsstyrelsen og Lægehåndbogen anbefaler behandling

^a Indirect Treatment Comparison of Vibegron and Mirabegron for Overactive Bladder. Putnam PHMR. November 2023. Upubliceret. Vedhæftet ansøgningen.

Medicintilskudsnet

med β 3-agonisten mirabegron som andetvalg til patienter med overaktiv blæresygdom efter de antikolinerge lægemidler.

Vi har overvejet risikoen for, at Obgemsa anvendes som førstevalg, uden at der er forsøgt tilstrækkelige non-farmakologiske adfærdsterapeutiske tiltag. Det er vores vurdering, at der generelt er risiko for, at lægemidler, der anvendes til farmakologisk behandling af overaktiv blære anvendes som førstevalg, uden at der er forsøgt tilstrækkelige non-farmakologiske adfærdsterapeutiske tiltag. Vi vurderer dog, at der er en gruppe patienter med behandlingskrævende overaktiv blæresygdom, hvor farmakologisk behandling udgør en rationel behandling og der derfor er brug for, at sådanne lægemidler er tilgængelige med generelt tilskud. Vi vurderer derfor, at ganske særlige forhold gør sig gældende for disse lægemidler.

Vi vurderer, at der heller ikke er andre forhold, der gør sig gældende for Obgemsa, som betyder, at lægemidlet ikke kan få generelt klausuleret tilskud til ovennævnte klausul.

Vi vurderer således, at Obgemsa opfylder kriterierne for generelt klausuleret tilskud til den ansøgte klausul.

Afsluttende bemærkninger

Sundhedsstyrelsen skriver, at såvel de antikolinerge lægemidler som mirabegron har beskeden effekt på symptomerne ved overaktiv blæresyndrom, hvorfor Sundhedsstyrelsen anbefaler, at behandlingen seponeres, hvis patienten har uacceptable bivirkninger eller utilstrækkelig effekt. På baggrund heraf og set i lyset af, at forbruget af særligt lægemidler med indhold af solifenacin og mirabegron har været stigende de sidste 4 år, opfordrer vi Lægemiddelstyrelsen til at følge forbruget af lægemidler til behandling af overaktiv blæresyndrom.

Med venlig hilsen



Palle Mark Christensen

Referencer

- ¹ Obgemma produktresumé. EMA. Publiceret 5. juli 2024, tilgået 5. november 2024. Tilgængeligt fra: https://www.ema.europa.eu/da/documents/product-information/obgemma-epar-product-information_da.pdf
- ² Farmakologisk behandling af overaktiv blæresyndrom – hvad skal jeg nu vælge?. Sundhedsstyrelsen. Rationel Farmakoterapi. Februar 2017. Tilgængelig fra: <https://www.sst.dk/-/media/Udgivelser/2017/M%C3%A5nedssblad-Rationel-farmakoterapi/M%C3%A5nedssbladet-rationel-farmakoterapi-2-2017-rettet-030817.ashx>
- ³ www.medstat.dk
- ⁴ National klinisk retningslinje for urininkontinens hos kvinder. Sundhedsstyrelsen. 1. marts 2016, version 1. Tilgængelig fra: <https://www.sst.dk/da/udgivelser/2016/~media/8064FA387FA447CBAE2B945FA280C9E2.ashx>
- ⁵ Overaktiv blære (OAB). Lægehåndbogen. Opdateret 31. oktober 2023. Tilgået 7. november 2024. Tilgængelig fra: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/nyrer-og-urinveje/tilstande-og-sygdomme/urinblaeresygdomme/overaktiv-blaere/>
- ⁶ Staskin D, Frankel J, Varano S, Shortino D, Jankowich R, Mudd PN Jr. International Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo and Active Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Vibegron in Patients with Symptoms of Overactive Bladder: EMPOWUR. *J Urol.* 2020 Aug;204(2):316-324.
- ⁷ Obgemma EPAR – Public assessment report, EMA. Publiceret 5. juli 2024, tilgået 5. november 2024, Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/obgemma-epar-public-assessment-report_en.pdf
- ⁸ Staskin D, Frankel J, Varano S, Shortino D, Jankowich R, Mudd PN Jr. Once-Daily Vibegron 75 mg for Overactive Bladder: Long-Term Safety and Efficacy from a Double-Blind Extension Study of the International Phase 3 Trial (EMPOWUR). *J Urol.* 2021 May;205(5):1421-1429.
- ⁹ Kinjo M, Masuda K, Nakamura Y, Miyakawa J, Tambo M, Fukuhara H. Comparison of Mirabegron and Vibegron in Women With Treatment-Naive Overactive Bladder: A Randomized Controlled Study. *Urology.* 2023 May;175:67-73
- ¹⁰ Kennelly MJ, Rhodes T, Girman CJ, Thomas E, Shortino D, Mudd PN Jr. Efficacy of Vibegron and Mirabegron for Overactive Bladder: A Systematic Literature Review and Indirect Treatment Comparison. *Adv Ther.* 2021 Nov;38(11):5452-5464.
- ¹¹ Kennelly M, Wielage R, Shortino D, Thomas E, Mudd PN Jr. Long-term efficacy and safety of vibegron versus mirabegron and anticholinergics for overactive bladder: a systematic review and network meta-analysis. *Drugs Context.* 2022 Oct 10;11:2022-4-2.
- ¹² He W, Zhang Y, Huang G, Tian Y, Sun Q, Liu X. Efficacy and safety of vibegron compared with mirabegron for overactive bladder: A systematic review and network meta-analysis. *Low Urin Tract Symptoms.* 2023 May;15(3):80-8.