

Den 25. november 2021  
Sagsnr.: 2017040865

Lægemiddelstyrelsen  
Axel Heides Gade 1  
2300 København S

## Endelig indstilling

### Revurdering af tilskudsstatus for lægemidler mod benign prostatahyperplasi

#### Baggrund

Lægemiddelstyrelsen har anmodet Medicintilskudsnet om at revurdere tilskudsstatus for lægemidler mod benign prostatahyperplasi.

Denne indstilling omfatter alle lægemidler i ATC-gruppe G04C samt G04BE08 og C02CA04, der er godkendt til markedsføring i Danmark, og som er eller har været markedsført per 15. november 2021.

Vores indstilling omfatter, med mindre andet er nævnt, samtlige lægemiddelformer, styrker og pakningsstørrelser af de pågældende lægemidler.

**Bilag A** er en grafisk oversigt over lægemiddelstofferne.

**Bilag B** er en oversigt over lægemiddelstofferne med angivelse af hvilke lægemidler, der er omfattet af denne revurdering, de godkendte indikationer for de pågældende lægemidler, udleveringsgruppe, gældende tilskudsstatus samt årligt forbrug i årene 2018-2020.

**Bilag C** er en oversigt over lægemiddelstofferne- og formerne med angivelse af behandlingspriser.

#### Indstilling til fremtidig tilskudsstatus

Vi indstiller følgende til Lægemiddelstyrelsen:

1.

Lægemidler med indhold af lægemiddelstofferne

<i>C02CA04</i>	<i>Doxazosin</i>
<i>G04CA01</i>	<i>Alfuzosin</i>
<i>G04CA02</i>	<i>Tamsulosin</i>

bevarer gældende tilskudsstatus: generelt tilskud.

2.

Lægemidler med indhold af lægemiddelstoffet

<i>G04CA03</i>	<i>Terazosin</i>
----------------	------------------

ændrer tilskudsstatus fra generelt tilskud til ikke generelt tilskud.

3.

Lægemidler med indhold af en kombination af

*G04CA52     Dutasterid og tamsulosin*

bevarer gældende tilskudsstatus: ikke generelt tilskud.

4.

Lægemidler med indhold af en kombination af

*G04CA53     Solifenacin og tamsulosin*

ændrer tilskudsstatus fra generelt tilskud til ikke generelt tilskud.

5.

Lægemidler med indhold af lægemiddelstofferne

*G04CB01     Finasterid (5 mg)*

*G04CB02     Dutasterid*

bevarer gældende tilskudsstatus: generelt tilskud.

6.

Lægemidler med indhold af lægemiddelstoffet

*G04BE08     Tadalafil (5 mg)*

bevarer gældende tilskudsstatus: ikke generelt tilskud.

## Revurderingsforløb

Den 31. august 2016 orienterede Lægemiddelstyrelsen på sin hjemmeside<sup>1</sup> om, at de ville indlede revurdering af tilskudsstatus for lægemidler mod benign prostatahyperplasi.

Lægemiddelstyrelsen orienterede ligeledes de relevante lægevidenskabelige selskaber og patientforeninger samt Lægeforeningen, PLO, Apotekerforeningen og Sundhedsstyrelsen om denne revurdering af tilskudsstatus.

Til brug for vores anbefaling til Lægemiddelstyrelsen har vi desuden bedt Dansk Oftamologisk Selskab (DOS) om en udtalelse vedrørende behandling med tamsulosin og risikoen for Intraoperative Floppy Iris Syndrom ved kataraktoperationer.

Vi har drøftet tilskudsstatus for lægemidler mod benign prostatahyperplasi på vores møder 24. januar 2017, 25. april 2017, 22. november 2017, 27. februar 2018, 21. august 2018, 26. marts 2019 og 25. oktober 2021.

Den 2. maj 2018 sendte vi vores forslag til indstilling af 1. maj 2018 i høring hos berørte virksomheder, relevante lægevidenskabelige selskaber og patientforeninger samt Danmarks Apotekerforening, Lægeforenin-

<sup>1</sup> <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/nyheder/2016/medicintilskudsnaevnet-starter-revurdering-af-tilskudsstatus-for-medicin-i-atc-gruppen>

gen, Medicinrådet, PLO og Sundhedsstyrelsen. Der var høringsfrist 8. august 2018. Vi modtog hørings svar fra Dansk Selskab for Almen Medicin, Dansk Selskab for Geriatri, Dansk Urologisk selskab, Sundhedsstyrelsen samt Medicinrådet. Heraf havde kun Dansk Urologisk Selskab bemærkninger til vores forslag og Sundhedsstyrelsen anførte, at IRF (Indsatser for Rationel Farmakoterapi) i Sundhedsstyrelsen stod over for at skulle opdatere Den Nationale Rekommandationsliste for farmakologisk behandling af vandladningsbesvær hos mænd. Hørings svarene kan ses på Lægemedelstyrelsens hjemmeside<sup>2</sup>. Vores bemærkninger til hørings svaret fra Dansk Urologisk Selskab fremgår nedenfor hvor relevant.

På baggrund af Sundhedsstyrelsens hørings svar besluttede vi at afvente med at afgive vores endelige indstilling til Lægemedelstyrelsen til IRF havde offentliggjort sin opdaterede Nationale Rekommandationsliste for behandling af vandladningsbesvær hos mænd. Denne forelå i 2020.

## Anbefalinger og baggrundsmateriale

Vores drøftelser har taget udgangspunkt i de behandlingsanbefalinger, som kommer til udtryk i:

- EAU Guidelines on the Management of Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO) 2021. European Association of Urology (1).
- National rekommandationsliste: Vandladningsproblemer hos mænd. Sundhedsstyrelsen 2020 (2).

Til grund for vores anbefalinger ligger også oplysninger fra Lægemedelstatistikregistret om forbruget af lægemidlerne i den primære sundhedssektor for årene 2018-2020 (3).

## Generelt om benign prostatahyperplasi og behandling heraf

Ved benign prostatahyperplasi findes der flere celler i prostata end normalt. Med tiden vil dette kunne føre til en forstørret prostata, hvilket kan medføre vandladningsgener (LUTS) samt risiko for urinvejsobstruktion. Benign prostatahyperplasi forekommer hos 50 % af 50-årige mænd, det er dog kun 25 % af de 50-60-årige, der vil opleve LUTS. Næsten 50 % af mænd over 60 år vil opleve LUTS i forbindelse med benign prostatahyperplasi (4).

Behandlingsmålet er at reducere/eliminere symptomer, der medfører reduceret livskvalitet samt forhindre komplikationer såsom urinretention og urinvejsinfektioner. Livstilsråd om hensigtsmæssige væske- og vandladningsvaner bør gives før eller sideløbende med den farmakologiske behandling. Den farmakologiske behandling består primært af følgende lægemiddelgrupper:  $\alpha$ 1-receptorblokkere, 5 $\alpha$ -reduktasehæmmere og PDE-5-hæmmere. Derudover er der markedsført kombinationer af  $\alpha$ 1-receptorblokker/5 $\alpha$ -reduktasehæmmer og  $\alpha$ 1-receptorblokker/muskarinreceptorantagonist (1,2,4).

### *$\alpha$ 1-receptorblokkere*

I gruppen af  $\alpha$ 1-receptorblokkere findes følgende lægemiddelstoffer: alfuzosin, doxazosin, tamsulosin samt terazosin. Gruppen virker ved at afslappe muskulaturen i prostata, blærebunden og urinrøret med gunstig effekt på strålekraft samt blæretømning og dermed på LUTS (2).

Det vurderes, at der er sammenlignelig effekt af de forskellige lægemiddelstoffer i relevante doser. Effekten indtræder hurtigt, men der kan gå nogle uger, før den fulde effekt af behandlingen opnås.  $\alpha$ 1-receptorblokkere har ingen effekt i forhold til at reducere størrelsen på prostata eller forekomsten af akut urinretention (1,2).

$\alpha$ 1-receptorblokkere er generelt veltolererede – vaskulære hændelser og Intraoperative Floppy Iris Syndrom (IFIS) i forbindelse med kataraktoperation er mest relevante bivirkninger (1,2,4). Dog varierer risikoen imellem de forskellige lægemiddelstoffer. IFIS kan forekomme ved behandling med alle  $\alpha$ 1-receptorblokkerene,

<sup>2</sup> <https://laegemedelstyrelsen.dk/da/nyheder/2018/5-hoerings-svar-om-tilskudsstatus-for-medicin-mod-forstoerret-prostata/>

men en stor meta-analyse, der inkluderende 17 studier fandt, at odds ratio (OR) for udvikling af IFIS ved samtidig behandling med tamsulosin var 40 gange højere end ved samtidig behandling med alfuzosin (5). Sandsynligheden for IFIS ved behandling med de øvrige  $\alpha$ 1-receptorblokkere er lavest for terazosin efterfulgt af doxazosin og alfuzosin. Den generelle anbefaling er at vente med opstart af  $\alpha$ 1-receptorblokkere, såfremt en kataraktoperation er planlagt eller oplyse øjenlægen om behandling med  $\alpha$ 1-receptorblokkere ved vurdering til en kataraktoperation (1,2,4). Af Den Nationale Rekommandationsliste for vandladningsbesvær hos mænd fremgår, at specialistgruppen betragter IFIS som en forudsigelig og håndterbar bivirkning, der kan håndteres ved planlægning af kirurgi med særligt fokus på nuværende eller tidligere behandling med  $\alpha$ 1-receptorblokkere samt specielle kirurgiske teknikker. De skriver endvidere, at alfuzosin, doxazosin og terazosin i modsætning til tamsulosin er associeret med større forekomst af vaskulære hændelser defineret som svimmelhed, hypotension og synkope. Risikoen er størst for doxazosin efterfulgt af terazosin, alfuzosin og tamsulosin. Vaskulære bivirkninger kan føre til indlæggelser, fald og fraktur, som kan have alvorlige konsekvenser for den enkelte. Specialistgruppen vægter derfor vaskulære hændelser tungere end risikoen for IFIS og rekommanderer tamsulosin og alfuzosin depottabletter, mens doxazosin og terazosin rekommanderes i særlige tilfælde. Alfuzosin tabletter rekommanderes endvidere i særlige tilfælde, da den skal doseres tre gange frem for én gang som depottablet.

I den europæiske guideline for behandling af non-neurogene former for LUTS fremgår, at  $\alpha$ 1-receptorblokkere på grund af deres hurtigere virkning og effekt samt forbigående bivirkninger som regel vil være førstevalg til behandling hos mænd med moderat til svære symptomer. Dog er der ikke effekt på reduktion i størrelsen af prostata eller forekomsten af akut urinretention (1).

### *5 $\alpha$ -reduktasehæmmere*

Lægemiddelgruppen 5 $\alpha$ -reduktasehæmmere indeholder dutasterid og finasterid. De virker ved at hæmme omdannelsen af testosteron til dihydrotestosteron i prostata. Væksten af prostata er afhængig af dihydrotestosteron, og en hæmning af dette vil dermed kunne reducere størrelsen af prostata (1,2,4).

5 $\alpha$ -reduktasehæmmerne er særlig velegnet til mænd med prostavolumen over 40 ml, hvor der ses 18-28% reduktion på størrelsen af prostata efter 2-4 års behandling. Effekten på symptomscore ses også først efter 2-4 år. Modsat  $\alpha$ 1-receptorblokkere, kan 5 $\alpha$ -reduktasehæmmere reducere risikoen for akut urinretention og behov for operation. Ved vurdering af prostata specifikt antigen (PSA), skal man være opmærksom på, at 5 $\alpha$ -reduktasehæmmere reducerer PSA med 50%, hvilket kan resultere i en falsk negativ test ved udredning af eventuel prostatacancer. De mest almindelige bivirkninger er reduceret libido og erektil dysfunktion (1,2,4).

I den europæiske guideline fremgår, at behandling med 5 $\alpha$ -reduktasehæmmere bør overvejes til patienter med moderat til svære symptomer og øget risiko for sygdomsforværring (f.eks. ved prostata volumenet >40 ml). De er mest velegnet ved længere tids behandling, da effekten indtræder langsomt. Af Den Nationale Rekommandationsliste fremgår, at de to lægemiddelstoffer vurderes ligeværdige med hensyn til effekt. Randomiserede forsøg har vist et muligt større frafald ved behandlingen med dutasterid sammenlignet med finasterid grundet bivirkninger. Både finasterid og dutasterid bliver i Den Nationale Rekommandationsliste rekommanderet i særlige tilfælde, da effekten på LUTS er beskeden (1,2).

### *Kombinationer*

Effekten på LUTS er større med kombinationsbehandling med 5 $\alpha$ -reduktasehæmmere og  $\alpha$ 1-receptorblokkere i forhold til monoterapi. Dog er behandlingen også forbundet med flere bivirkninger. Bivirkninger er typisk de, der også ses ved monoterapi. Kombinationsbehandling kan overvejes til patienter med moderate til svære symptomer og mærkbart forstørret prostata og hvor langtidsbehandling udover 12 måneder er tiltænkt. (1). Det eneste registrerede kombinationslægemiddel indeholder tamsulosin og dutasterid.

Hos patienter med benign prostatahyperplasi og en komponent af overaktiv blæresyndrom, hvor monoterapi med  $\alpha$ 1-receptorblokker ikke har vist tilstrækkelig effekt, kan en kombination af  $\alpha$ 1-receptorblokker og en muskerinreceptorantagonist overvejes. I gruppen af muskarinreceptorantagonister findes flere lægemiddelstoffer, der alle vurderes ligeværdige med hensyn til effekt (1). Det eneste registrerede kombinationslægemiddel indeholder solifenacin og tamsulosin.

Den Nationale Rekommandationsliste omfatter ikke kombinationslægemidlerne (2). I den europæiske guideline kan kombinationsbehandling med  $5\alpha$ -reduktasehæmmere og  $\alpha$ 1-receptorblokkere komme på tale hos mænd med moderat til svære symptomer og øget risiko for sygdomsforværring, for eksempel ved prostata-volumen > 40 ml. Kombinationsbehandling med  $\alpha$ 1-receptorblokkere og muskerinreceptorantagonister kan komme på tale hos mænd med moderat til svære symptomer, hvor lagringssymptomer ikke kan behandles tilstrækkeligt med de enkelte lægemiddelstoffer i monoterapi (1).

### *PDE-5-hæmmere*

PDE-5-hæmmeren tadalafil i styrken 5 mg er ud over at være godkendt til erektil dysfunktion også godkendt til behandling af benign prostatahyperplasi. Den virker ved at hæmme enzymet fosfodiesterase-5 (PDE-5), hvorved der opnås en vaskulær afslapning af den glatte muskulatur i prostata, blære og de tilførende kar. Dette øger blodgennemstrømningen, og denne mekanisme menes at medføre reduktion af symptomer ved benign prostatahyperplasi (2).

Effekten af tadalafil på symptomer indtræder for langt de fleste inden for fire uger. Der er større effekt blandt yngre mænd med lav BMI og svær LUTS. De hyppigste forekomne bivirkninger er dyspepsi, hovedpine og hypertension. Der er begrænset viden om langtidsbehandling, og det er derfor ikke muligt at vurdere tadalafils effekt samt bivirkninger udover 1 års behandling. Der er endvidere begrænset viden om tadalafils effekt på prostatas størrelse. I Den Nationale Rekommandationsliste er tadalafil rekommanderet i særlige tilfælde, da det for de fleste vil være en lille og klinisk irrelevant effekt på symptomer. Specialistgruppen vurderer dog, at tadalafil har en plads i den farmakologiske behandling blandt yngre, normalvægtige mænd med svære symptomer og element af erektil dysfunktion. I den europæiske guideline er tadalafil et alternativ til mænd med moderat til svære symptomer med eller uden erektil dysfunktion (1,2).

### **Overordnede synspunkter**

Vi mener, at lægemiddelgrupperne omfattes af denne indstilling har en relevant plads i behandlingen af benign prostatahyperplasi.

Der er ikke forskel i effekten af de forskellige lægemiddelstoffer inden for lægemiddelgrupperne  $\alpha$ 1-receptorblokkere og  $5\alpha$ -reduktasehæmmere. De har hver især forskellige virkningsmekanismer, der egner sig til forskellige patientgrupper.

Inden for gruppen af  $\alpha$ 1-receptorblokkere er der forskel på risikoen for vaskulære hændelser og IFIS, der er de mest relevante bivirkninger. Vi anbefaler derfor, at lægen laver en individuel vurdering af patienten for at vurdere hvilket lægemiddel, der er mest hensigtsmæssig for patienten. Der er markant større risiko for IFIS ved behandling med tamsulosin i forhold til de øvrige lægemidler i denne gruppe. Vi lægger dog vægt på, at tamsulosin er associeret med færre vaskulære bivirkninger sammenlignet med alfuzosin, doxazosin og terazosin, som kan resultere i fald, indlæggelser og frakturer, som af IRF og specialistgruppen er vægtet tungere end risikoen for IFIS.

Med henvisning til prisen på terazosin anbefaler vi, at det generelle tilskud til terazosin, der er dyrere end de øvrige  $\alpha$ -receptorblokkere, bortfalder. Vi vurderer, at et behandlingsskifte kan foregå relativt uproblematisk til en af de  $\alpha$ 1-receptorblokkere, der bevarer generelt tilskud.

For 5 $\alpha$ -reduktasehæmmerne anbefaler vi, at begge lægemidler fortsat bevarer generelt tilskud, idet de er et relevant behandlingstilbud til patienter med øget risiko for sygdomsforværring (f.eks. ved prostata volumen >40 ml). Lægemidlerne er sammenlignelige med hensyn til effekt, og prisen for de to lægemiddelstoffer er på niveau med hinanden.

For kombinationslægemidlerne lægger vi vægt på, at behandlingsprisen er væsentligt højere end for behandling med indholdsstofferne som separate lægemidler. Vi anbefaler derfor, at disse lægemidler ikke har generelt tilskud.

## Begrundelser

De behandlingspriser, som er anført nedenfor, er de gennemsnitligt laveste behandlingspriser per døgn, jf. bilag C.

Ad 1 og 2

*Lægemidler med indhold af alfuzosin, doxazosin, tamsulosin og terazosin*

Der er tale om  $\alpha$ 1-receptorblokkere. Lægemidlerne er vurderet ligeværdige med hensyn til effekt (1,2).

Doxazosin og terazosin er foruden at være godkendt til behandling af benign prostatahyperplasi også godkendt til behandling af hypertension.

Den gennemsnitlige laveste behandlingspris for alfuzosin er 0,51-1,92 kr. afhængig af formulering, for doxazosin 0,92 kr., for tamsulosin 0,46 kr. og for terazosin 3,57 kr. I 2020 indløste 24.100 personer recept på alfuzosin, 12.100 personer på doxazosin, 51.500 personer på tamsulosin og 700 personer på terazosin (3).

$\alpha$ 1-receptorblokkerne har ifølge IRF en relevant plads i behandlingen af benign prostatahyperplasi, og samtlige lægemidler i denne gruppe har en klinisk relevant effekt på symptomer ved vandladningsbesvær. Vaskulære hændelser og IFIS i forbindelse med kataraktoperationer er de mest relevante bivirkninger i denne gruppe. Ifølge den europæiske guideline vil lægemidlerne som regel være førstevalg til behandling af symptomer hos mænd med moderat til svære symptomer (1,2,4).

Vi har i 2017 bedt Dansk Oftamologisk Selskab (DOS) om en udtalelse vedrørende den markant øgede risiko for IFIS ved behandling med tamsulosin, som beskrives i den europæiske retningslinje for behandling af LUTS (1) og i den Nationale Rekommandationsliste (2). DOS udtaler bl.a. følgende: *"Vi er enige med de fundne studier i, at behandling med tamsulosin markant øger risikoen for IFIS i forhold til de øvrige alfablokkere"... "Vi foretrækker, hvis det er muligt, at man prioriterer anvendelsen af de non-selektive alfa-blokkere fremfor tamsulosin"*.

Af Den Nationale Rekommandationsliste fremgår det, at specialistgruppen betragter IFIS som en forudsigelig og håndterbar bivirkning, der kan håndteres ved planlægning af kirurgi med særligt fokus på nuværende eller tidligere behandling med  $\alpha$ 1-receptorblokkere samt specielle kirurgiske teknikker (2). Af høringssvaret fra Dansk Urologisk Selskab fremgår ligeledes, at de ikke mener, det er hensigtsmæssigt at fjerne tilskuddet til tamsulosin grundet en øget risiko for IFIS i forbindelse med katarakt operationer. Selskabet pointerer, at der er tale om en sjælden komplikation, og risikoen kan nedsættes ved forholdsregler foretaget af kirurgen. Selskabet fremhæver endvidere, at der kan være fordele ved at vælge tamsulosin frem for fx alfuzosin, som nogle studier vurderer til at have en højere risiko for svimmelhed og udvikling af hypotension. Selskabet vurderer på denne baggrund, at tamsulosin kan være en mere hensigtsmæssig behandling, frem for andre  $\alpha$ 1-receptorblokkere, til mænd, der i forvejen har tendens til svimmelhed eller, som er i behandling med andre antihypertensiva.

Af Den Nationale Rekommandationsliste fremgår, at specialistgruppen vægter vaskulære bivirkninger defineret som svimmelhed, hypotension og synkope tungere end risikoen for IFIS. Alfuzosin, doxazosin og terazosin er associeret med større forekomst af vaskulære hændelser i forhold til tamsulosin.

Vi lægger vægt på, at det i den europæiske guideline anføres, at  $\alpha 1$ -receptorblokker ofte vil være førstevalg til behandling af symptomer hos mænd med moderat til svære symptomer. Vi lægger endvidere vægt på, at specialistgruppen, der har medvirket til udarbejdelsen af Den Nationale Rekommandationsliste for vandladningsbesvær hos mænd, vurderer, at alle  $\alpha 1$ -receptorblokkere har klinisk relevant effekt på symptomerne ved vandladningsbesvær. Derudover lægger vi vægt på deres rekommandationer, hvor de rekommanderer tamsulosin og alfuzosin depot på grund af lavere risiko for vaskulære bivirkninger end de øvrige  $\alpha 1$ -receptorblokkere. Alfuzosin tabletter, doxazosin og terazosin er rekommanderet i særlige tilfælde på grund af større risiko for vaskulære hændelser. For alfuzosin tabletter bemærkes, at disse er rekommanderet med forbehold på grund af dosering tre gange frem for én gang dagligt som depottablet.

Indenfor gruppen af  $\alpha 1$ -receptorblokkere er der forskel på risikoen på både IFIS og vaskulære bivirkninger imellem de enkelte lægemiddelstoffer. Patienter med LUTS er forskellige i forhold til alder, anden medicinsk behandling, præferencer med videre. Vi anbefaler derfor, at lægen laver en individuel vurdering af patienten for at vurdere hvilket lægemiddel, der er mest hensigtsmæssig for patienten. Der er markant større risiko for IFIS ved behandling med tamsulosin i forhold til de øvrige  $\alpha 1$ -receptorblokkere. Vi vurderer dog i lighed med Dansk Urologisk Selskab, at der kan være fordele ved valg af tamsulosin til mænd med tendens til svimmelhed eller, som er i behandling med andre blodtryksnedsættende lægemidler. Vi vurderer ligesom IRF, at risikoen forbundet med vaskulære bivirkninger, som kan resultere i fald, indlæggelser og frakturer generelt vejer tungere end IFIS, der kan forebygges ved særlige forholdsregler foretaget af kirurgen.

Med henvisning til ovenstående og til behandlingspriserne for tamsulosin, alfuzosin og doxazosin, der alle er lave, anbefaler vi, at tamsulosin, alfuzosin og doxazosin bevarer generelt tilskud.

For alfuzosin gælder dette både for tabletter og depottabletter trods en højere behandlingspris for tabletterne (2,5 mg), som kan være relevant til ældre over 65 år og til personer med nyre- og leverinsufficiens (6). Vi vurderer, at der er rational anvendelse af tabletterne, da depottabletterne udgjorde mere end 95 pct. af den total solgte mængde af alfuzosin i 2020. Forbrugstal viser endvidere, at langt de fleste patienter bliver behandlet med de billigere  $\alpha 1$ -receptorblokkere, der også er rekommanderet af IRF (3).

Vi vurderer, at der ikke er forhold, der gør sig gældende for lægemidler med indhold af alfuzosin, doxazosin og tamsulosin, som betyder, at lægemidlerne ikke kan have generelt tilskud.

For terazosin lægger vi vægt på, at behandlingsprisen er højere end for alfuzosin, doxazosin og tamsulosin. Med henvisning hertil samt til rekommandationerne fra IRF mener vi, at den behandlingsmæssige værdi af terazosin ikke står i et rimeligt forhold til prisen sammenlignet med alfuzosin, doxazosin og tamsulosin. Vi anbefaler derfor, at det generelle tilskud til terazosin bortfalder. Dette gælder også, når terazosin anvendes til behandling af hypertension. Vi lægger her vægt på, at terazosin har en væsentligt højere behandlingspris end doxazosin, der også er godkendt til behandling af hypertension. Vi finder ikke, at det er muligt at identificere bestemte sygdomme eller persongrupper, til behandling af hvilke, terazosin opfylder kriterierne for generelt tilskud. Begrundelsen er som ovenfor anført.

Ad 3

*Lægemidler med indhold af en kombination af dutasterid og tamsulosin*

Der er tale om et lægemiddel med en kombination af dutasterid og tamsulosin. Studier har vist, at der er en øget effekt på symptomlindring ved kombinationsbehandling med  $5\alpha$ -reduktasehæmmere og  $\alpha 1$ -receptorblokkere end ved enkelstofbehandling alene. Dog er behandlingen også forbundet med flere bivirkninger (1). Kombinationslægemidlet indgår ikke i Den Nationale Rekommandationsliste.

Behandlingsprisen er 9,23 kr. I 2020 indløste 35 personer recept på dette kombinationslægemiddel.

Den gennemsnitligt laveste behandlingspris for behandling med den billigste 5 $\alpha$ -reduktasehæmmer (finasterid) er 0,53 kr. Den gennemsnitlige laveste behandlingspris for de billigste  $\alpha$ 1-receptorblokkere (alfuzosin/doxazosin/tamsulosin) er 0,46-0,92 kr. Hvis man kombinerer billigste 5 $\alpha$ -reduktasehæmmer og billigste  $\alpha$ 1-receptorblokker som separate lægemidler er den samlede behandlingspris 0,99-1,45 kr.

Vi lægger vægt på, at behandling med dette kombinationslægemiddel har en væsentligt højere behandlingspris end behandling med en  $\alpha$ 1-receptorblokker og en 5 $\alpha$ -reduktasehæmmer som separate lægemidler. Vi finder på den baggrund, at den behandlingsmæssige værdi af lægemidler med indhold af en kombination af dutasterid og tamsulosin ikke står i rimeligt forhold til prisen.

Vi mener på denne baggrund, at dette kombinationslægemiddel ikke opfylder kriterierne for generelt tilskud, og vi anbefaler derfor, at det fortsat ikke har generelt tilskud.

Vi finder ikke, at det er muligt at identificere bestemte sygdomme eller persongrupper, til behandling af hvilke, dette lægemiddel opfylder kriterierne for generelt tilskud. Begrundelsen er som ovenfor anført.

Ad 4

*Lægemidler med indhold af en kombination af solifenacin og tamsulosin*

Der er tale om et lægemiddel med en kombination af solifenacin og tamsulosin. Solifenacin er en muskarinreceptorantagonist, der primært anvendes i behandlingen af overaktiv blæresyndrom. I gruppen af muskarinreceptorantagonister findes flere lægemiddelstoffer, der alle vurderes ligeværdige med hensyn til effekt (1). Kombinationslægemidlet indgår ikke i Den Nationale Rekommandationsliste.

Behandlingsprisen er 14,09 kr. I 2020 indløste 900 personer recept på dette kombinationslægemiddel.

Den gennemsnitligt laveste behandlingspris for behandling med den billigste muskarinreceptorantagonist (solifenacin) er 0,35 kr. Den gennemsnitlige laveste behandlingspris for de billigste  $\alpha$ 1-receptorblokkere (alfuzosin/doxazosin/tamsulosin) er 0,46-0,92 kr. Hvis man kombinerer billigste muskarinreceptorantagonist og billigste  $\alpha$ 1-receptorblokker som separate lægemidler er den samlede behandlingspris 0,81-1,27 kr.

Vi lægger vægt på, at behandling med dette kombinationslægemiddel har en væsentligt højere behandlingspris end behandling med en muskarinreceptorantagonist og en  $\alpha$ 1-receptorblokker som separate lægemidler. Vi finder på den baggrund, at den behandlingsmæssige værdi af lægemidler med indhold af en kombination af solifenacin og tamsulosin ikke står i rimeligt forhold til prisen.

Vi mener på denne baggrund, at dette kombinationslægemiddel ikke opfylder kriterierne for generelt tilskud, og vi anbefaler derfor, at de fremover ikke har generelt tilskud.

Vi finder ikke, at det er muligt at identificere bestemte sygdomme eller persongrupper, til behandling af hvilke, disse lægemidler opfylder kriterierne for generelt tilskud. Begrundelsen er som ovenfor anført.

Ad 5

*Lægemidler med indhold af dutasterid og finasterid i styrken 5 mg*

Der er tale om 5 $\alpha$ -reduktasehæmmere. Lægemidlerne er vurderet ligeværdige med hensyn til effekt (1,2). Finasterid 1 mg er godkendt til behandling af androgen alopeci og er ikke omfattet af denne revurdering.



Den gennemsnitlige laveste behandlingspris for finasterid er 0,53 kr. og for dutasterid 0,61 kr. I 2020 har 22.500 personer indløst recept på finasterid, og 7.500 personer har indløst recept på dutasterid.

Vi lægger vægt på specialistgruppens vurdering i Den Nationale Rekommandationsliste, hvor de to lægemiddelstoffer er vurderet ligeværdige med hensyn til effekt. Både finasterid og dutasterid rekommanderes kun i særlige tilfælde, da der er en lille og for de fleste ikke klinisk relevant effekt på symptomerne (2). Vi lægger imidlertid også vægt på den europæiske guideline, hvor det beskrives, at 5 $\alpha$ -reduktasehæmmere bør overvejes hos mænd med moderat til svære symptomer og øget risiko for sygdomsforværring (f.eks. ved prostata volumenen >40 ml) og med udsigt til længere tids behandling. Lægemidlerne har effekt på prostatas volumenen og ved behandling over flere år ses også effekt på symptomer, ligesom de modsat  $\alpha$ 1-receptorblokkere også reducerer risikoen for akut urinretention samt operation (1).

Med henvisning hertil og til behandlingspriserne for finasterid og dutasterid, mener vi, at den behandlingsmæssige værdi står i rimeligt forhold til prisen og anbefaler derfor, at finasterid og dutasterid bevarer generelt tilskud.

Vi vurderer, at der ikke er forhold, der gør sig gældende for lægemidler med indhold af finasterid (5 mg) og dutasterid, som betyder, at lægemidlerne ikke kan have generelt tilskud.

Ad 6

#### *Lægemidler med indhold af tadalafil i styrken 5 mg*

Tadalafil er en PDE-5-hæmmer, der primært anvendes til behandling af erektil dysfunktion, men styrken 5 mg er, foruden erektil dysfunktion, godkendt til behandling af benign prostatahyperplasi.

Tadalafil 5 mg vurderes ligeværdig med hensyn til effekt på symptomerne forbundet med benign prostatahyperplasi sammenlignet med  $\alpha$ 1-receptorblokkere og 5 $\alpha$ -reduktasehæmmere (4). Der er dog begrænset viden om langtidsbehandling, og det er derfor ikke muligt at vurdere tadalafils effekt samt bivirkninger udover 1 års behandling. Der er endvidere begrænset viden om tadalafils effekt på prostatas størrelse (1).

I 2020 indløste 26.300 personer recept på tadalafil. Den gennemsnitlige laveste behandlingspris for tadalafil er 0,94 kr. De indberettede indikationstekster til Lægemiddelstatistikregistret tyder på, at kun en meget lille del af de patienter, der i 2017 indløste recept på tadalafil, fik lægemidlet ordineret til behandling af benign prostatahyperplasi. Vi har ikke anledning til at tro, at dette har ændret sig fra 2017 til 2021, og vi har derfor ikke indhentet opdaterede data herom.

Med mindre ganske særlige forhold gør sig gældende, kan der ikke ydes generelt tilskud til et lægemiddel, hvis lægemidlet overvejende anvendes til formål, hvortil der ikke med rimelighed kan forventes tilskud fra regionsrådet.

Den primære anvendelse af tadalafil er til behandling af erektil dysfunktion, og der ydes med henvisning til forarbejderne til reglerne om medicintilskud ikke generelt tilskud til lægemidler mod erektil dysfunktion. Vi anbefaler derfor, at tadalafil i styrken 5 mg fortsat ikke har generelt tilskud. Vi har ved vores vurdering lagt vægt på data fra Lægemiddelstatistikregisteret, hvor de indberettede indikationstekster tyder på, at en meget lille del af patienterne, der i 2017 indløste recept på tadalafil, fik lægemidlet for benign prostatahyperplasi. Vi lægger endvidere vægt på, at hovedparten af de enkelttilskudsansøgninger, Lægemiddelstyrelsen modtager til tadalafil, er til andre patientgrupper end patienter med benign prostatahyperplasi.

Vi mener ikke, at der foreligger ganske særlige forhold, der kan føre til et andet resultat.

Vi finder ikke, at det er muligt at identificere bestemte sygdomme eller persongrupper, til behandling af hvilke, tadalafil opfylder kriterierne for generelt tilskud. Begrundelsen er som ovenfor anført.

Lægemiddelstyrelsens erfaring med behandling af enkelttilskudsansøgninger til tadalafil til patienter med benign prostatahyperplasi er, at det er patienter, der tidligere har afprøvet behandling med  $\alpha$ 1-receptorblokkere og/eller 5 $\alpha$ -reduktasehæmmere uden tilstrækkelig effekt på symptomerne. Enkelte patienter har samtidig erektil dysfunktion. Vi anbefaler, at de behandlende læger fortsat kan søge om enkelttilskud til tadalafil, hvis der ikke er effekt ved behandling med  $\alpha$ 1-receptorblokkere og/eller 5 $\alpha$ -reduktasehæmmere.

## Afsluttende bemærkninger

Med denne indstilling ønsker vi at støtte op om en rationel anvendelse af lægemidler til behandling af benign prostatahyperplasi. Med de foreslåede ændringer lægger vi derfor op til, at det generelle tilskud til den dyrere  $\alpha$ 1-receptorblokker, terazosin, bortfalder og henviser til de ligeværdige billigere behandlingsalternativer. Tilsvarende indstiller vi til, at det generelle tilskud til kombinationslægemidlet med indhold solifenacin og tamsulosin bortfalder, da det er mere rationelt at behandle med billigste enkeltstoffer hver for sig.

Såfremt Lægemiddelstyrelsen vælger at følge vores indstilling, opfordrer vi til at gennemføre ændringerne på et for patienter, læger og apoteker hensigtsmæssigt tidspunkt og under hensyn til, at patienter og læger får mulighed for, at tage stilling til den fremtidige behandling. Information til læger, patienter og apoteker er vigtig. Vi anbefaler også, at Lægemiddelstyrelsen følger forbruget af og priserne på de omfattede lægemidler.

På nævnets vegne

Palle Mark Christensen



Formand

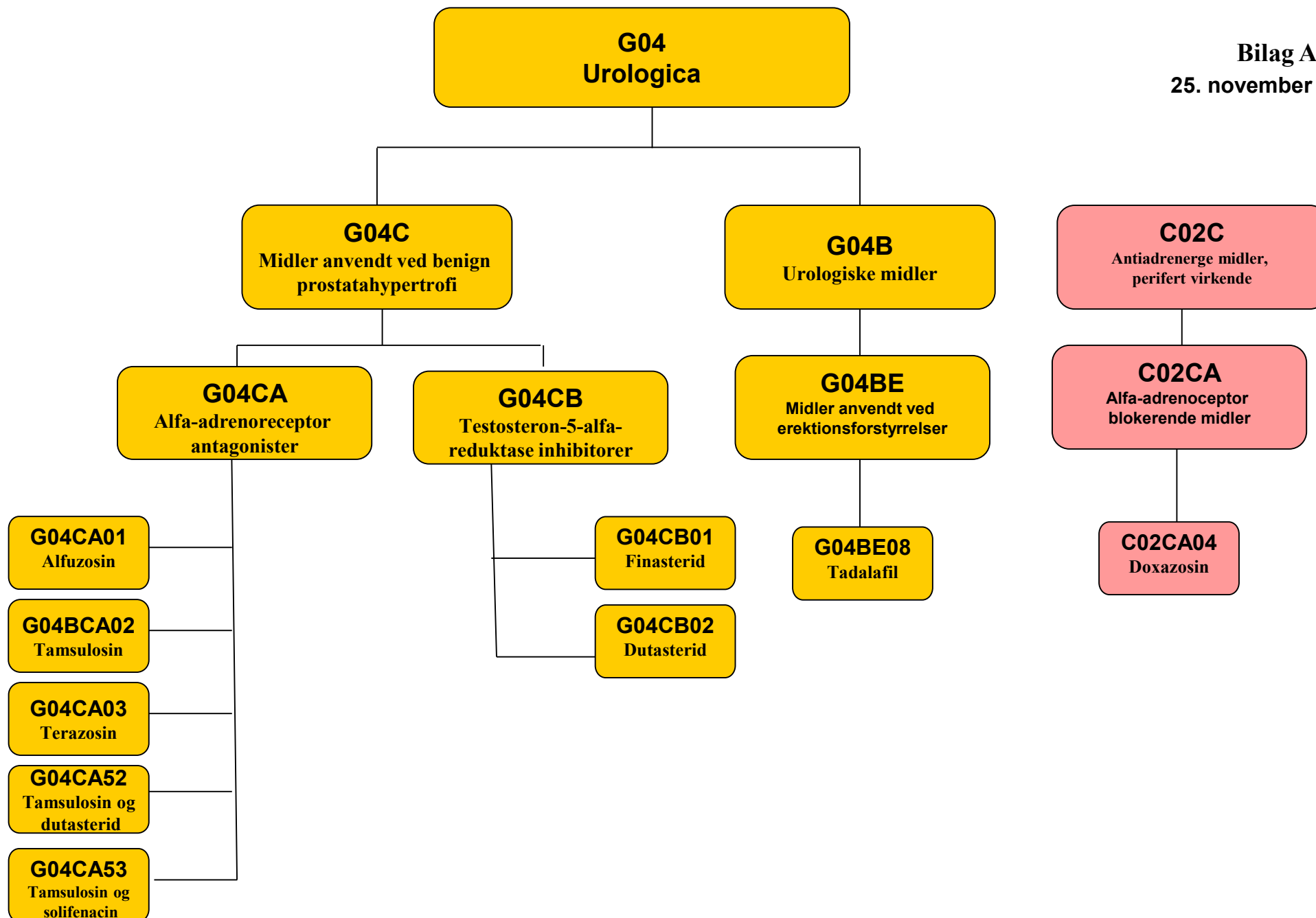
## Bilag

- A. Grafisk oversigt af 25. november 2021 over ATC-gruppe G04C + G04BE08 og C02CA04.
- B. Oversigt af 25. november 2021 over lægemidler mod benign prostatahyperplasi i ATC-gruppe G04C + G04BE08 og C02CA04 med angivelse af hvilke lægemidler, der er omfattet af denne revurdering, de godkendte indikationer, udleveringsgruppe, gældende tilskudsstatus samt årligt forbrug i årene 2018-2020.
- C. Prisoversigt af 25. november 2021 for lægemidler mod benign prostatahyperplasi.

## Referencer

---

1. EAU Guidelines on the Management of Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO) 2021. European Association of Urology. Tilgængelig på: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-Management-of-Non-Neurogenic-Male-LUTS-2021.pdf>
2. National rekommandationsliste: Vandladningsbesvær hos mænd. Sundhedsstyrelsen 2020. Tilgængelig på: <https://www.sst.dk/da/Viden/Laegemidler/Anbefalinger/Den-Nationale-Rekommandationsliste-NRL/Vandladningsproblemer-hos-mænd>
3. Sundhedsdatastyrelsen. <http://medstat.dk/>
4. Borre M, Bojer D, Jepsen JV, Hansen-Nord G. Benign prostatahyperplasi i Lægehåndbogen. Opdateret 29.08.2019 (citeret 24.11.2021). Tilgængelig på: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/mandlige-koensorganer/tilstande-og-sygdomme/prostata/benign-prostatahyperplasi/>
5. Chatziralli I.P., Theodoros N. & M.S. Sergentanis (2011): Risk factors for intraoperative floppy iris syndrome: a meta-analysis. Ophthalmology. 2011 Apr;118 (4):730-5.
6. Alfuzosin. Produktresumé 2021. [www.produktresume.dk](http://www.produktresume.dk)



## Oversigt over lægemidler mod benign prostatahyperplasi i ATC-gruppe G04C, G04BE08, og C02CA04

**Lægemidler:** Det eller de lægemidler, med indhold af det pågældende indholdsstof, der er omfattet af denne revurdering af tilskudsstatus for lægemidler mod benign prostatahyperplasi.

Revurderingen omfatter med mindre andet er nævnt alle styrker og pakningsstørrelser af det enkelte lægemiddel, som er eller har været markedsført per 25. november 2021.

**Godkendt indikation:** Den eller de godkendte indikationer for de pågældende lægemidler, jf. de gældende produktresumeer for de enkelte lægemidler<sup>1</sup>. Der kan være tale om en sammenskrivning.

**Udleveringsgruppe:** Beskrivelse af betydningen af de forskellige udleveringsgrupper "A", "B" etc. fremgår af § 6 i Bekendtgørelse nr. 857 om recepter og dosisdispensering af lægemidler af 12. juni 2020<sup>2</sup>.

**Tilskudsstatus:** Lægemidlets gældende tilskudsstatus.

**Forbrug:** Antallet af personer i behandling er fra Lægemiddelstatistikregister, jf. [www.medstat.dk](http://www.medstat.dk), og omfatter patienter i primærsektoren.

G04CA01	ALFUZOSIN
Lægemidler	Alfuzosin "Orion" depottabletter Alfuzosin "Orion" filmovertrukne tabletter Alfuzosin "Sandoz" depottabletter Alfuzosin "Stada" depottabletter Alfuzosin "Teva" depottabletter Bundisarin depottabletter Lafunomyl depottabletter Prostazosin filmovertrukne tabletter
Godkendt indikation	Depottabletter: Behandling af moderate til alvorlige funktionelle symptomer på benign prostatahypertrofi (BPH).  Tabletter: Behandling af funktionelle symptomer på benign prostatahyperplasi (BPH).
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Generelt tilskud
Forbrug (antal personer i behandling)	2018: 22.128 2019: 23.260 2020: 24.175

G04CA02	TAMSULOSIN
Lægemidler	Miktosan kapsler med modificeret udløsning, hårde Omnicep depotkapsler, hårde Omnistad kapsler med modificeret udløsning, hårde Tamsulosin "Krka" kapsler med modificeret udløsning, hårde Tamsulosin "Teva" kapsler med modificeret udløsning, hårde Tamsunic kapsler med modificeret udløsning, hårde

<sup>1</sup> <http://www.produktresume.dk>

<sup>2</sup> <https://www.retsinformation.dk/eli/ta/2020/857>

Godkendt indikation	Nedre urinvejssymptomer (LUTS) forbundet med benign prostatahyperplasi (BPH).
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Generelt tilskud
Forbrug (antal personer i behandling)	2018: 47.789 2019: 49.765 2020: 51.590

<b>G04CA03</b>	<b>TERAZOSIN</b>
Lægemidler	Hytrin tabletter Sinalfa tabletter
Godkendt indikation	Arteriel hypertension.  Symptomatisk behandling af prostatahyperplasi i perioden inden operation.
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Generelt tilskud
Forbrug (antal personer i behandling)	2018: 860 2019: 815 2020: 730

<b>G04CA52</b>	<b>TAMSULOSIN OG DUTASTERID</b>
Lægemidler	Duta Tamsaxiro kapsler, hårde
Godkendt indikation	Behandling af moderate til svære symptomer på benign prostatahyperplasi (BPH).  Nedsættelse af risikoen for akut urinretention (AUR) og operation hos patienter med moderate til svære symptomer på BPH.
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Ikke generelt tilskud
Forbrug (antal personer i behandling)	2018: 100 2019: - 2020: 35

<b>G04CA53</b>	<b>TAMSULOSIN OG SOLIFENACIN</b>
Lægemidler	Urizia tabletter med modificeret udløsning
Godkendt indikation	Behandling af moderate til svære lagringssymptomer (imperios vandladning, øget vandladningshyppighed) og tømningssymptomer associeret med benign prostatahyperplasi (BPH) hos mænd, som ikke responderer tilstrækkeligt på behandling med monoterapi.
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Generelt tilskud
Forbrug (antal personer i behandling)	2018: 980 2019: 955 2020: 925

G04CB01	FINASTERID (Revurdering omfatter kun tabletter i styrken 5 mg)
Lægemidler	Finasterid "Aurobindo" filmovertrukne tabletter Finasteride "Medical Valley" filmovertrukne tabletter Finasteride "Teva" filmovertrukne tabletter Finasterid "Rivopharm" filmovertrukne tabletter Finasterid "Stada" filmovertrukne tabletter
Godkendt indikation	<p><i>Tabletter på 5 mg:</i> Finasteride "Teva" er indikeret til behandling og kontrol af benign prostatahyperplasi (BPH) med henblik på at:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- opnå regression af den forstørrede prostata, forbedre urinflow og symptomer associeret med BPH.</li> <li>- reducere risikoen for akut urinretention og behovet for operation, herunder transuretral prostataresektion (TURP) og prostatektomi.</li> </ul> <p>Finasterid bør kun administreres til patienter med forstørret prostata (prostata volumen over ca. 40 ml).</p> <p><i>Tabletter på 1 mg:</i> Tidlige stadier af androgen alopeci hos mænd. Finasterid stabiliserer den androgene alopeciproces hos mænd mellem 18 og 41 år. Effekt ved bitemporal recession og sidste stadier af hårtab er ikke fastlagt.</p>
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	5 mg: Generelt tilskud 1 mg: Ikke generelt tilskud
Forbrug (antal personer i behandling)	2018: 20.540 2019: 21.725 2020: 22.555
G04CB02	DUTASTERID
Lægemidler	Dutasteride "Krka" kapsler, bløde Dutasteride "Medical Valley" kapsler, bløde Dutasteride "Teva" kapsler, bløde Dutasterid "Hexal" kapsler, bløde Dutasterid "Mylan" kapsler, bløde Dutasterid "Zentiva" kapsler, bløde
Godkendt indikation	<p>Behandling af moderate til svære symptomer på benign prostatahyperplasi (BPH).</p> <p>Nedsættelse af risikoen for akut urinretention (AUR) og operation hos patienter med moderate til svære symptomer på BPH.</p>
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Generelt tilskud
Forbrug (antal personer i behandling)	2018: 8.390 2019: 7.875 2020: 7.510
G04BE08	TADALAFIL (Revurdering omfatter kun tabletter i styrken 5 mg)
Lægemidler	Adcirca filmovertrukne tabletter Cialis filmovertrukne tabletter

	Tadalafil "Accord" filmovertrukne tabletter Tadalafil "Actavis" filmovertrukne tabletter Tadalafil "Krka" filmovertrukne tabletter Tadalafil "Mylan" filmovertrukne tabletter Tadalafil "Orion" filmovertrukne tabletter Tadalafil "Sandoz" filmovertrukne tabletter Tadalafil "Stada" filmovertrukne tabletter
Godkendt indikation	<i>Tabletter på 2,5 og 5 mg:</i> Behandling af erektil dysfunktion hos voksne mænd.  <i>Tabletter på 5 mg</i> Behandling af tegn og symptomer på benign prostatahyperplasi (BPH) hos voksne mænd.
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Ikke generelt tilskud
Forbrug (antal personer i behandling)	2018: 20.992 2019: 24.350 2020: 26.385

C02CA04	DOXAZOSIN
Lægemidler	Cardosin Retard depottabletter Carduran Retard depottabletter Doxablox depottabletter Doxazosin "Nordic Prime" depottabletter Doxazosin "Orifarm" depottabletter Doxazosin "Sandoz" depottabletter Doxazosin "Stada" depottabletter Doxazosin "AAA-Pharma" depottabletter
Godkendt indikation	Essentiel hypertension. Symptomatisk behandling af benign prostatahyperplasi
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Generelt tilskud
Forbrug (antal personer i behandling)	2018: 11.145 2019: 11.260 2020: 12.195



## Prisoversigt for lægemidler mod benign prostatahyperplasi (C02CA04, G04C og G04BE08)

Behandlingspriserne per døgn er baseret på de gennemsnitligt laveste enhedspriser (for tilskudsberettigede lægemidler: tilskudspriser) over 6 prisperioder og beregnet i overensstemmelse med Lægemedelstyrelsens retningslinjer af 9. marts 2018 for vurdering og sammenligning af lægemidler ved revurdering af lægemidlers tilskudsstatus.

### Gennemsnitlig laveste behandlingspris per døgn, beregnet over 6 prisperioder (periodestart fra 6/9 til 15/11 2021)

1. ATC	2. Lægemedelstof/ gruppe	3. Anvendt dosis (mg)	4. Lægemedel- form	5. Styrke(r) (mg)	6. Gns. laveste enhedspris (kr.)	7. Gns. laveste behandlingspris per døgn (kr.)
<b>C02CA Alfa-adrenoceptor blokerende midler</b>						
C02CA04	Doxazosin	4 - 8 <sup>2,3,5</sup>	Depottabletter	4	0,92	0,92
<b>G04BE PDE-5-hæmmere</b>						
G04BE08	Tadalafil	5 <sup>1,5</sup>	Filmovertrukne tabl.	5	0,94	0,94
<b>G04CA Alfa-adrenoreceptor antagonist</b>						
G04CA01	Alfuzosin	7,5 <sup>1</sup>	Filmovertrukne tabl.	2,5	0,64	1,92
		10 <sup>2,3,5</sup>	Depottabletter	10	0,51	0,51
G04CA02	Tamsulosin	0,4 <sup>2,4,5</sup>	Kap.m.mod.udl.hård.	0,4	0,46	0,46
G04CA03	Terazosin	5 <sup>2,4,5</sup>	Tabletter	2 / 5	2,83 / 3,57	3,57
G04CA52	Dutasterid og tamsulosin	0,4 +0,5 <sup>2,4,5</sup>	Kapsler, hårde	0,4 + 0,5	9,23	9,23
G04CA53	Solifenacin og tamsulosin	0,4 +6 <sup>1,5</sup>	Tabl.m.mod.udl.	0,4 +6	13,88	14,09
<b>G04CB Testosteron-5-alfa-reduktase inhibitorer</b>						
G04CB01	Finastarid	5 <sup>2,4,5</sup>	Filmovertrukne tabl.	5	0,53	0,53
G04CB02	Dutasterid	0,5 <sup>2,4,5</sup>	Kapsler, bløde	0,5	0,61	0,61

### Noter/forklaringer:

1	Doseringer fra produktresumé
---	------------------------------

2	Dosering fra den Nationale Rekommandationsliste
3	Rekommanderet i den Nationale Rekommandationsliste
4	Rekommanderet med forbehold i den Nationale Rekommandationsliste
5	Doseres 1 gang daglig