

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S

18. april 2018
Sagsnr. 2017100643

Revurdering af tilskudsstatus for lægemidler mod overaktiv blæresyndrom og inkontinens

Baggrund

Lægemiddelstyrelsen har anmodet Medicintilskudsnet om at revurdere tilskudsstatus for lægemidler mod overaktiv blæresyndrom og inkontinens i ATC-gruppe G04BD samt N06AX21 og H01BA02. **Bilag A** er en grafisk oversigt over lægemiddelstofferne.

Denne indstilling omfatter alle lægemidler i ATC-gruppe G04BD samt N06AX21 (kun styrkerne 20 og 40 mg) og H01BA02 (ekskl. næsespray 1,5 mg/ml), der er godkendt til markedsføring i Danmark, og som er eller har været markedsført per 18. april 2018.

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

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 2014-2016.

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

Bilag D er vores kommentarer til de indkomne høringssvar til vores forslag af 25. oktober 2017.

Indstilling til fremtidig tilskudsstatus

Vi indstiller følgende til Lægemiddelstyrelsen:

1.
Lægemidler med indhold af lægemiddelstoffet

tolterodin (G04BD07)

bevarer gældende tilskudsstatus: generelt tilskud.

2.
Lægemidler med indhold af lægemiddelstofferne

flavoxat (G04BD02)

oxybutynin (G04BD04)

solifenacin (G04BD08)

trospium (G04BD09)

darifenacin (G04BD10)

fesoterodin (G04BD11)

ændrer tilskudsstatus fra generelt tilskud til ikke generelt tilskud.

3.

Lægemidler med indhold af lægemiddelstoffet

mirabegron (G04BD12)

ændrer tilskudsstatus fra generelt tilskud til generelt klausuleret tilskud med klausulen:

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

4.

Lægemidler med indhold af lægemiddelstoffet

duloxetine (N06AX21) (20 og 40 mg)

bevarer gældende tilskudsstatus: ikke generelt tilskud.

5.

Lægemidler med indhold af lægemiddelstoffet

desmopressin (H01BA02) (undtagen næsespray 1,5 mg/ml)

bevarer gældende tilskudsstatus: generelt tilskud.

Revurderingsforløb

Den 31. august 2016 orienterede Lægemiddelstyrelsen på sin hjemmeside¹ om, at de ville indlede revurdering af tilskudsstatus for bl.a. lægemidler mod overaktiv blæresyndrom og inkontinens.

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

25. oktober 2017 sendte vi vores forslag i høring hos involverede parter og relevante interessenter med føringfrist 25. januar 2018. Vi modtog 6 høringsvar, som kan ses på vores hjemmeside².

Vi har drøftet tilskudsstatus for disse lægemidler på vores møder den 24. januar 2017, 28. marts 2017, 26. september 2017, 27. februar 2018 og 20. marts 2018.

Anbefalinger og baggrundsmateriale

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

- Farmakologisk behandling af overaktiv blæresyndrom. Klinisk Farmakologisk Afdeling, Bispebjerg og Frederiksberg Hospital. (1)
- Guidelines on urinary incontinens, European Association of Urology, 2015. (2)
- National klinisk retningslinje for urininkontinens hos kvinder. Sundhedsstyrelsen, 2016. (3)
- Udredning og behandling af nedre urinvejssymptomer hos mænd og kvinder. Dansk Selskab for Almen Medicin, 2009. (4)

Vi har derudover modtaget bidrag fra enkelte interessenter. Disse kan ses på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside³.

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

² <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/nyheder/2018/6-hoeringssvar-om-tilskudsstatus-for-medicin-mod-overaktiv-blaeresyndrom/>

³ <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/nyheder/2017/indkomne-bidrag-til-revurdering-af-tilskudsstatus-for-medicin-i-atc-gruppe-g/>

Til grund for vores anbefalinger ligger også oplysninger fra Lægemiddelstatistikregistret (5) om forbruget af lægemidlerne i den primære sundhedssektor for årene 2014-2016.

Generelt om overaktiv blæresyndrom og inkontinens samt behandling heraf

Overaktiv blæresyndrom – hyppig vandladning, urgency, urgencyinkontinens og nykturi

Overaktiv blæresyndrom (OAB) defineres som pludselig og stærk vandladningstrang. Diagnosen stilles på baggrund af det kliniske billede, som er karakteriseret ved stærk vandladningstrang, hyppig vandladning - i reglen 8-10 daglige vandladninger og ofte ligeledes flere natlige vandladninger. Hos nogle patienter forekommer inkontinens, hvilket kan være urgency- eller stressinkontinens. Forekomsten af inkontinens er hyppigst hos kvinder. Ved diagnosticering er det vigtigt at udelukke, om der ligger anden årsag til grund for patientens symptomer, som f.eks. infektion, et unormalt stort væskeindtag eller organisatoriske eller neurologiske forandringer i de nedre urinveje og bækken. (1, 6, 7)

OAB er særligt udbredt blandt ældre og forekommer både hos mænd og kvinder. Definitionen af OAB er upræcis, hvorfor prævalensen varierer afhængig af hvilke kriterier, der anvendes. Et europæisk studie har vist en prævalens på 11,8 % med stigende forekomst afhængig af alderen. Inkontinens forekommer dobbelt så hyppigt hos kvinder sammenlignet med mænd. (1, 6)

Behandlingen bør altid indledes med non-farmakologisk behandling. U hensigtsmæssigt væskeindtag bør korrigeres og ved nykturi kan særligt tidspunkt for indtag af væske have gavnlig effekt på symptomerne. For kvinder, hvor inkontinens kan være en del af sygdomsbilledet, har studier vist, at bækkenbundstræning har gavnlig effekt. Livsstilsændringer såsom væggtab kan ligeledes have effekt, idet overvægt er en uafhængig risikofaktor for urininkontinens. (1, 4, 6)

Den farmakologiske behandling af OAB består af to lægemiddelgrupper. De antikolinerge lægemidler (muskarinreceptorantagonisterne tolterodin, trospiumchlorid, solifenacin, fesoterodin, darifenacin, oxybutynin) og β_3 -agonister (mirabegon). Begge lægemiddelgrupper virker blærerelaxerende. Effekten af behandlingen er meget beskeden. Det vurderes, at der er et fald på 0,5 inkontinens episoder pr. dag og et fald på ca. 1 vandladning pr. dag. (1). Alle lægemiddelstofferne er vurderet ligeværdige med hensyn til effekt, men har forskellig bivirkningsprofil og forskellige interaktioner. Generelt anbefales tolterodin som 1. valg og mirabegon som 2. valg. (1).

Af dominerende bivirkninger for muskarinreceptorantagonisterne kan nævnes mundtørhed og obstipation, men også kognitive bivirkninger som øget faldtendens og konfusion er særligt udbredte hos ældre og demente. De kognitive bivirkninger er mindre udtalt for de af lægemidlerne, der er vandopløselige - trospiumchlorid, tolterodin og darifenacin - der derfor vanskeligt krydser den intakte blodhjernebarriere. Sammenlignet med muskarinreceptorantagonisterne vurderes mirabegon at have en mere favorable bivirkningsprofil, idet det ikke er forbundet med mundtørhed og kognitive bivirkninger. (1).

Det er vigtigt at have fokus på interaktioner, idet brugerne af disse lægemidler ofte er ældre som hyppigere er polyfarmaci patienter. Der har været tradition for at anvende trospiumchlorid til polyfarmaci patienten, idet det udskilles renalt, og derfor ikke kan være involveret i interaktioner via CYP-systemet. Det har dog vist sig, at også tolterodin har lille interaktionspotentiale. (1).

Stressinkontinens

Stressinkontinens er en ufrivillig urinlækage som følge af for eksempel nys, hoste og løb. Problemet er hyppigst hos kvinder, men forekommer også hos mænd. En dansk undersøgelse har vist, at op imod 16% af kvinder mellem 40 og 60 år har urininkontinens mindst én gang ugentligt (8). Stressinkontinens forekommer hyppigst hos kvinder der har født, men også overvægt er en betydende risikofaktor.

Behandlingen er typisk konservativ og involverer bækkenbundstræning, evt. kan tilbydes inkontinensring eller inkontinensstampon. Ved moderat til svær stressinkontinens kan overvejes at tilbyde operation. Farmakologisk behandling har kun ringe betydning i behandlingen af stressinkontinens. Duloxetin (20 og 40 mg) er eneste godkendte lægemiddel til behandling af stressinkontinens. Duloxetin medfører øget stimulering af den eksterne uretrasfinkter og øger blærekapaciteten og kan have effekt på stressinkontinens (3, 8). Studier har vist, at duloxetin 80 mg i kombination med bækkenbundstræning kan lindre symptomerne. Der er mange bivirkningerne forbundet med duloxetin, som medfører, at mange patienter ophører behandlingen. (2)

Diabetes insipidus og enuresis nocturna

Diabetes insipidus er et syndrom karakteriseret ved stor urinproduktion og stort væskeindtag. Det skyldes mangel eller resistens over for det antidiuretiske hormon vasopressin. Det er en sjælden tilstand, og der diagnosticeres <25 personer årligt i Danmark. Førstevalget til behandling af diabetes insipidus er desmopressin, der administreres som tabletter eller næsespray. (9)

Enuresis nocturna er ufrivillig vandladning om natten i en alder, hvor kontinens burde være opnået. Hyppig vandladning og inkontinens i dagtiden ses ofte som ledsage symptomer. Tilstanden forekommer hos 16 % af 5-årige, 10 % af 7-årige, 5 % af 10-årige og 1-2 % af 15-årige. Tilstanden er sjældent behandlingskrævende før 5 års alderen. (10)

Oftest skyldes enuresis nocturna stor natlig urinproduktion (60-70 %) og/eller lille blærekapacitet i forhold til forventet for barnets alder. Stor natlig urinproduktion skyldes ofte en stor døgnvariation af antidiuretisk hormon. Der findes to veldokumenterede behandlingsmuligheder, ringeapparat og vasopressinanalogen desmopressin. Behandlingen bør altid indledes med information samt god væske-vandladningspraksis. Hvis det vurderes, at den ufrivillige vandladning skyldes for lille blærekapacitet, vil ringeapparat være den bedste behandling. Skyldes symptomerne stor natlig urinproduktion, vil desmopressin ofte have effekt og gives normalt som smeltetabletter 30-60 min inden sengetid. (10)

Overordnede synspunkter

Flere undersøgelser har vist, at symptomer på overaktivblære syndrom påvirker livskvaliteten. Forbruget af lægemidlerne omfattet af denne revurdering er let stigende, på trods af at behandlingen involverer lægemidler med mange bivirkninger og beskeden effekt. Der er flere lægemidler på markedet til behandling af OAB, som alle vurderes ligeværdige med hensyn til effekt. Der er dog variation i bivirkningsprofil og interaktionspotentialet for lægemidlerne. Der er desuden et stort spænd i behandlingsprisen med tolterodin som det billigste. På baggrund heraf anbefales tolterodin som førstevalg og mirabegon som andetvalg.

Data fra Lægemiddelstatistikregisteret viser, at kun ca. 10 % af de personer, der i 2017 indløste første recept på en af de øvrige muskarinreceptorantagonister eller β_3 -agonisten mirabegon forinden havde indløst recept på tolterodin. Vi mener, at det er mest rationelt at behandle med det billigste af ligeværdige lægemidler og ønsker at støtte op om rationel farmakoterapi. Derfor anbefaler vi, at tolterodin bør bevare generelt tilskud, og tilskuddet til de øvrige muskarinreceptorantagonister bør bortfalde. Behandling med mirabegon er et rationelt andetvalg til patienter, der ikke kan behandles med tolterodin. På den baggrund anbefaler vi, at mirabegon fremover har generelt klausuleret tilskud til patienter, hvor behandling med muskarinreceptorantagonist med generelt tilskud uden klausulering ikke er mulig.

Begrundelser

De behandlingspriser, der nævnes nedenfor, er de gennemsnitligt laveste behandlingspriser per døgn jf. bilag C.

Ad 1 og 2.

Lægemidler med indhold af tolterodin, flavoxat, oxybutynin, solifenacin, trospium, darifenacin og fesoterodin
Der er tale om muskarinreceptorantagonister, der anvendes til symptomatisk behandling af urgeinkontinens, hyppig vandladning og imperiøs vandladning, som forekommer hos patienter med OAB. Effekten af de forskellige lægemiddelstoffer er vist at være sammenlignelig om end beskeden. Der er derimod forskelle i hyppigheden af visse bivirkninger samt i interaktionspotentialet.

Behandlingspriserne er meget forskellige: 17,06 kr. for oxybutynin, 1,12 kr. for tolterodin, 10,51-16,13 kr. for solifenacin, 9,84 kr. trospium tabletter og 9,88 kr. for depottabletter, 4,32-8,73 kr. for darifenacin og 10,15-10,98 kr. for fesoterodin. Forbruget er størst af solifenacin, hvor 13.500 personer indløste recept i 2016, 8.000 på tolterodin, 163 på oxybutynin, 3.700 på trospium, 2800 på fesoterodin og 619 på darifenacin. Flavoxat har ikke været markedsført siden medio 2015.

Vi mener, at behandlingen af symptomer på OAB i første omgang bør bestå af non-farmakologiske tiltag, hvilket er i overensstemmelse med anbefalingerne. Vi finder dog, at det trods den beskeden effekt er vigtigt, at der er adgang til en muskarinreceptorantagonist med generelt tilskud. Med henvisning til den ligeværdige

effekt, acceptable bivirkningsprofil og ringe interaktionspotentiale for tolterodin sammenholdt med den lave behandlingspris anbefaler vi, at lægemidler med indhold af tolterodin fortsat bør have generelt tilskud.

De øvrige lægemidler har alle en væsentlig højere behandlingspris. Vi mener ikke, at den behandlingsmæssige værdi af flavoxat, oxybutynin, solifenacin, trospium, darifenacin og fesoterodin står i et rimeligt forhold til disse lægemidlers behandlingspris sammenlignet med tolterodin, og derfor anbefaler vi, at det generelle tilskud bortfalder. Vi finder det ikke muligt at identificere bestemte sygdomme eller persongrupper til behandling af hvilke, disse lægemidler opfylder kriterierne for generelt tilskud.

Ad 3.

Lægemidler med indhold af mirabegron

Mirabegron er en β_3 -agonist, der har samme anvendelsesområde som muskarinreceptorantagonisterne. Effekten er ligeværdig, men mirabegron har en mere fordelagtig bivirkningsprofil, da det giver mindre mundtørhed samt mindre risiko for kognitive bivirkninger.

I 2016 indløste 19.200 personer recept på mirabegron. Behandlingsprisen for mirabegron er 12,19 kr., og dermed væsentligt højere end for tolterodin. Med henvisning til behandlingspriserne anbefales det af Klinisk Farmakologisk Afdeling, Bispebjerg (1), at vælge en muskarinreceptorantagonist som førstevalg. På denne baggrund mener vi ikke, at mirabegron opfylder kriterierne for generelt tilskud uden klausulering.

Idet mirabegron har en mere fordelagtig bivirkningsprofil end muskarinreceptorantagonisterne med primært mindre mundtørhed, mener vi i lighed med anbefalingerne, at det kan være et rationelt andetvalg, hvor muskarinreceptorantagonister er kontraindiceret eller hvor uacceptable bivirkninger er observeret. På denne baggrund anbefaler vi, at mirabegron fremover har generelt klausuleret tilskud til patienter med symptomer på OAB, hvor behandling med muskarinreceptorantagonist med generelt tilskud uden klausulering har vist sig utilstrækkelig eller ikke tolereres.

Ad 4.

Lægemidler med indhold af duloxetin

De lægemidler med indhold af duloxetin (styrkerne 20 og 40 mg), der er omfattet af denne revurdering, anvendes til behandling af kvinder med moderat til svær stressinkontinens. Behandlingsprisen er 6,66 kr. I alt indløste 214 personer recept på duloxetin 20 mg og/eller 40 mg i 2016.

Behandlingen af stressinkontinens består primært af non-farmakologiske tiltag og derudover er der mulighed for kirurgisk eller farmakologisk behandling. Farmakologisk behandling har kun en ringe plads i behandlingen. Vi mener, at generelt eller generelt klausuleret tilskud til de omfattede lægemidler med indhold af duloxetin vil medføre risiko for, at de vil blive anvendt u hensigtsmæssigt som førstevalg på bekostning af non-farmakologiske tiltag. Vi anbefaler derfor, at disse lægemidler fortsat ikke har hverken generelt eller generelt klausuleret tilskud.

Ad 5.

Lægemidler med indhold af desmopressin

Desmopressin er en syntetisk antidiuretisk hormon-analog, der blandt andet anvendes til behandling af diabetes insipidus, enuresis nocturna og nykturi hos voksne. Ved behandling af diabetes insipidus er desmopressin førstevalg og administreres som enten tablet eller næsespray. Ved behandling af enuresis nocturna er non-farmakologiske tiltag førstevalg og desmopressin kan anvendes, hvis dette ikke er tilstrækkeligt. Ved nykturi hos voksne har behandling med desmopressin kun en lille plads. Ved de sidste to indikationer anvendes kun tabletter eller smeltetabletter.

Behandlingsprisen er 3,72 – 26,20 kr. afhængig af det konkrete lægemiddel og indikation. I 2016 indløste 11.900 personer recept på desmopressin, heraf var 7.000 under 15 år, hvilket indikerer, at en stor del af forbruget er til behandling af enuresis nocturna.

Vi mener, at behandlingen af enuresis nocturna i første omgang bør bestå af non-farmakologiske tiltag, såsom ringeapparat og god væske-vandladningspraksis. Desmopressin er førstevalg inden for farmakologisk behandling af de fleste af lægemiddelstoffets indikationer og vi mener, at det er vigtigt, at der er adgang til desmopressin med generelt tilskud. Med henvisning førnævnte og til behandlingspriserne, mener vi, at desmopressin fortsat bør have generelt tilskud.

Afsluttende bemærkninger

Med denne indstilling anbefaler vi, at kun den billigste muskarinreceptorantagonist (tolterodin) fremover bør have generelt tilskud. Derudover anbefaler vi, at tilskuddet til mirabegron målrettes til de personer, der ikke kan behandles med tolterodin. Vi forventer, at disse forslag kan medvirke til en mere rationel behandling af OAB.

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 og priserne af de omfattede lægemidler.

På nævnets vegne



Palle Mark Christensen
Formand

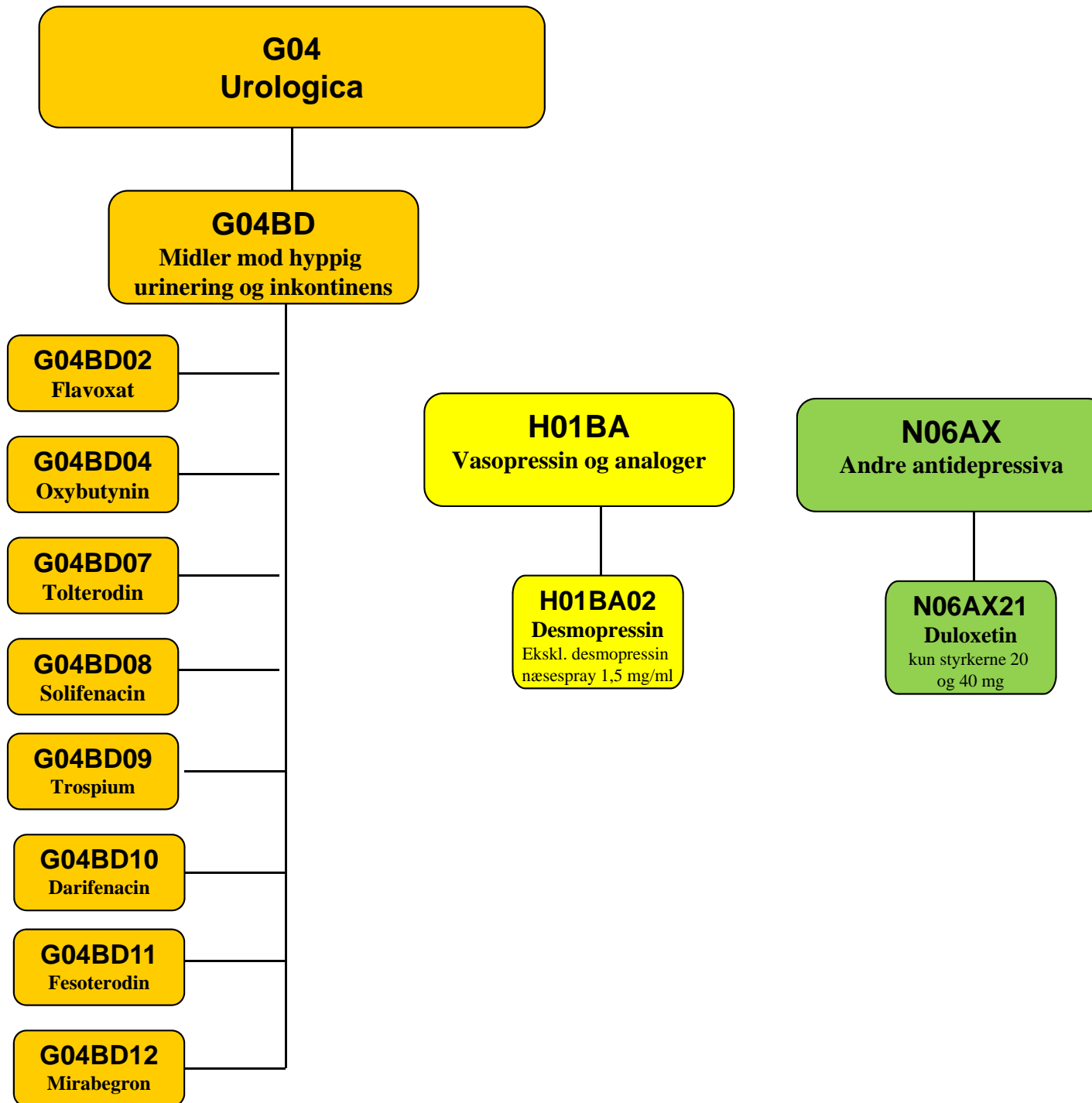
Bilag

- A. Grafisk oversigt af 18. april 2018 over ATC-gruppe G04BD og N06AX21.
- B. Oversigt af 18. april 2018 over lægemidler mod inkontinens i ATC-gruppe G04BD og N06AX21 med angivelse af hvilke lægemidler, der er omfattet af denne revurdering, de godkendte indikationer, udleveringsgruppe, gældende tilskudsstatus samt årligt forbrug i årene 2014-2016.
- C. Prisoversigt af 09. april 2018 for lægemidler mod overaktiv blæresyndrom og inkontinens.
- D. Høringsnotat af 18. april 2018.

Referencer

1. Farmakologisk behandling af overaktiv blæresyndrom. Klinisk Farmakologisk Afdeling, Bispebjerg og Frederiksberg Hospital.
2. Guidelines on urinary incontinens, European Association of Urology, 2015. <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Urinary-Incontinence-2015.pdf>
3. NKR Urininkontinens for kvinder. 2016 <https://www.sst.dk/da/udgivelser/2016/nkr-urininkontinens-hos-kvinder>
4. Klinisk vejledning for almen praksis. Udredning og behandling af nedre urinvejssymptomer hos mænd og kvinder
Dansk Selskab for Almen Medicin, 2009 http://www.dsam.dk/files/9/urinvejssymptomer_rettet.pdf
5. Sundhedsdatastyrelsen. Lægemiddelstatistikregistret. <http://www.medstat.dk>
6. Jepsen JV, Hansen-Nord G, Nordling J. Overaktiv blære i Lægehåndbogen opdateret 23.05.2016 (citeret 12-09-2017). Tilgængelig på: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/nyrer-og-urinveje/tilstande-og-sygdomme/urinblaeresygdomme/overaktiv-blaere/>
7. IRF Farmakologisk behandling af overaktiv blære – hvad skal jeg vælge? 2012
https://www.sst.dk/da/rationelfarmakoterapi/maanedssbladet/2012/maanedssblad_nr_9_november_2012/farmakologisk_behandling_af_overaktiv_blaere_hvad_skal_jeg_vaelge
8. Hermann GG, Hansen-Nord G, Nordling J, Nilas L. Stressinkontinens hos kvinder I Lægehåndbogen. Opdateret 24.11.2016. (citeret 12.09.2017) Tilgængelig på:
<https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/nyrer-og-urinveje/tilstande-og-sygdomme/laekageproblemer/stressinkontinens-hos-kvinder/>
9. Almdal T, Kjeldsen HC, Vestergaard H, Sachs C. Diabetes insipidus I Lægemiddelhåndbogen. Opdateret 27.07.2016 (citeret 12.09.2017) Tilgængelig på:
<https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/endokrinologi/tilstande-og-sygdomme/hypofysesygdomme/diabetes-insipidus/>

10. J Andersen, Hansen BL, Skovby F. Enuresis i Lægemiddelhåndbogen. Opdateret 05.08.2016 (citeret 12.09.2017) Tilgængelig på: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/paediatri/tilstande-og-sygdomme/nyrer-og-urinveje/enuresis/>



Oversigt over lægemidler mod overaktiv blæresyndrom og inkontinens i ATC-gruppe G04BD samt N06AX21 (kun styrkerne 20 og 40 mg) og H01BA02 (ekskl. desmopressin næsespray 1,5 mg/ml)

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

Revurderingen omfatter som udgangspunkt alle styrker og pakningsstørrelser af det enkelte lægemiddel, som er eller har været markedsført per 16. april 2018, med mindre andet er angivet.

Godkendt indikation: Den eller de godkendte indikationer for de pågældende lægemidler, jf. de gældende produktresumeer for de enkelte lægemidler¹. Der kan være tale om en sammenskrivning.

Udleveringsgruppe: Beskrivelse af betydningen af de forskellige udleveringsgrupper "A", "B" etc. fremgår af § 6 i bekendtgørelse om recepter og dosisdispensering af lægemidler nr. 1108 af den 29. september 2017².

Tilskudsstatus: Lægemidlets gældende tilskudsstatus.

Forbrug: Antallet af personer i behandling er fra lægemiddelstatistikregister, jf. www.medstat.dk, og omfatter patienter i primærsektoren.

G04BD02	FLAVOXAT
Lægemidler	Urispadol tabletter
Godkendt indikation	Neurogene blærespasmer.
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Generelt tilskud
Forbrug (antal personer i behandling)	2014: 86 2015: 51 2016: -

G04BD04	OXYBUTYNIN
Lægemidler	Kentera depotplastre
Godkendt indikation	Symptomatisk behandling af urge-inkontinens og/eller øget vandladningshyppighed og -trang, som kan forekomme hos voksne patienter med ustabil blære.
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Generelt tilskud
Forbrug (antal personer i behandling)	2014: 176 2015: 174 2016: 163

G04BD07	TOLTERODIN
Lægemidler	Detrusitol Retard depotkapsler, hårde Tolterodine "Sandoz" depotkapsler, hårde Tolterodin "Mylan" depotkapsler, hårde Tolterodin "Stada" depotkapsler, hårde Tolterodintartrat "2care4" depotkapsler, hårde Tolterodintartrat "Actavis" depotkapsler, hårde Tolterodintartrat "Teva" depotkapsler, hårde

¹ <http://produktresume.dk/AppBuilder/search>

² <https://www.retsinformation.dk/Forms/R0710.aspx?id=193759>

Godkendt indikation	Symptomatisk behandling af urgeinkontinens og/eller hyppig vandladning og imperiøs vandladning, som forekommer hos patienter med overaktiv blære.
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Generelt tilskud
Forbrug (antal personer i behandling)	2014: 9.050 2015: 8.661 2016: 8.034

G04BD08	SOLIFENACIN
Lægemidler	Solifenacin "Paranova" filmovertrukne tabletter Vesicare filmovertrukne tabletter
Godkendt indikation	Symptomatisk behandling af tranginkontinens og/eller hyppig vandladning og imperiøs vandladningstrang, som kan forekomme hos patienter med overaktiv blære.
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Generelt tilskud
Forbrug (antal personer i behandling)	2014: 14.927 2015: 14.239 2016: 13.486

G04BD09	TROSPIUM
Lægemidler	Spasmo-lyt overtrukne tabletter Spasmo-lyt Depot depotkapsler, hårde Trospiumchlorid "Alternova" filmovertrukne tabletter Uraplex overtrukne tabletter UriVesc depotkapsler, hårde Urivesc depotkapsler, hårde
Godkendt indikation	<i>Depotkapsler:</i> Symptomatisk behandling af urge-inkontinens og/eller forøget vandladningsfrekvens og imperiøs vandladning, som kan forekomme hos patienter med en overaktiv blære. <i>Tabletter:</i> Behandling af detrusorinstabilitet eller detrusorhyperrefleksi med symptomerne hyppig vandladning, imperiøs vandladning og urge inkontinens.
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Generelt tilskud
Forbrug (antal personer i behandling)	2014: 3.810 2015: 3.764 2016: 3.724

G04BD10	DARIFENACIN
Lægemidler	Emselex depottabletter
Godkendt indikation	Symptomatisk behandling af urgeinkontinens og/eller øget vandladningsfrekvens og imperiøs vandladning, som kan forekomme hos patienter med overaktiv blæresyndrom.
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Generelt tilskud
Forbrug (antal personer i behandling)	2014: 825 2015: 733 2016: 619

G04BD11	FESOTERODIN
Lægemidler	TOVIAZ depottabletter
Godkendt indikation	Behandling af de symptomer (hyppig vandladning og/eller imperiøs vandladningstrang og/eller urgeinkontinens), som kan forekomme hos voksne patienter med overaktiv blære.
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Generelt tilskud
Forbrug (antal personer i behandling)	2014: 3.956 2015: 3.401 2016: 2.869

G04BD12	MIRABEGRON
Lægemidler	Betmiga depottabletter
Godkendt indikation	Symptomatisk behandling af imperiøs vandladning, øget vandladningshyppighed og/eller urge-inkontinens, som kan forekomme hos voksne patienter med overaktiv blære-syndrom (OAB-syndrom).
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Generelt tilskud
Forbrug (antal personer i behandling)	2014: 12.025 2015: 15.638 2016: 19.212

H01BA02	DESMOPRESSIN (ekskl. Octostim næsespray)
Lægemidler	Adin tabletter DesmoMelt frysetørret tablet Desmopressin "2care4" frysetørret tablet Desmopressin "2care4" næsespray, opløsning Desmopressin "Actavis" næsespray, opløsning Desmopressin "Paranova" frysetørret tablet Desmopressin "Singad" næsespray, opløsning Desmopressin "Teva" tabletter Minirin frysetørret tablet Minirin næsedråber, opløsning Minirin næsespray, opløsning Minirin tabletter Minirin Melt frysetørret tablet Minirinmelt frysetørret tablet Minurin næsedråber, opløsning Nocdurna frysetørret tablet Nocutil tabletter
Godkendt indikation	<i>Tablet/ frysetørret tablet:</i> Diabetes insipidus. Enuresis nocturna. Behandling af nykturi hos voksne. <i>Næsespray/dråber (desmopressinacetat 0,1 mg/ml)</i> Diabetes insipidus. Undersøgelse af nyrens koncentreringsevne.
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Generelt tilskud
Forbrug (antal personer i behandling)	2014: 13.230 2015: 12.552 2016: 11.853

N06AX21	DULOXETIN (i styrkerne 20 og 40 mg)
Lægemidler	Duloxetin "Stada" enterokapsler, hårde Loxentia enterokapsler, hårde Yentreve enterokapsler, hårde

Godkendt indikation	Behandling af kvinder med moderat til svær stressinkontinens (SUI).
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Ikke generelt tilskud
Forbrug (antal personer i behandling)	2016: 214

Prisoversigt for lægemidler mod overaktiv blæresyndrom og inkontinens (G04BD, H01BA02 og N06AX21)

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 4. juli 2006 for vurdering og sammenligning af lægemidler ved revurdering af lægemidlers tilskudsstatus.

Gennemsnitlig laveste behandlingspris per døgn, beregnet over 6 prisperioder (periodestart fra 29/1 til 9/4 - 2018)

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.)
G04BD Midler mod hyppig urinering og inkontinens						
G04BD02	Flavoxat	⁵	Tabletter	200 Udgået juni 2015	4,46 (seneste pris)	
G04BD04	Oxybutynin	3,9 *2 pr. uge ^{2,3}	Depotplastre	3,9 per 24 timer	59,72	17,06
G04BD07	Tolterodin	4 ^{2,3,6}	Depotkapsler, hårde	2 / 4	1,88 / 1,12	1,12
G04BD08	Solifenacin	5 - 10 ^{2,3,6}	Filmovertrukne tabl.	5 / 10	10,51 / 16,13	10,51 - 16,13
G04BD09	Tropium	40 ^{2,3,7}	Overtrukne tabl.	20	4,92	9,84
			Depotkapsler, hårde	60	9,88	
G04BD10	Darifenacin	7,5 - 15 ^{2,3,6}	Depottabletter	7,5 / 15	4,32 / 8,73	4,32 - 8,73
G04BD11	Fesoterodin	4 - 8 ^{2,3,6}	Depottabletter	4 / 8	10,15 / 10,98	10,15 - 10,98
G04BD12	Mirabegron	50 ^{1,6}	Depottabletter	25 / 50	13,05 / 12,19	12,19
H01BA Vasopressin og analoger						
H01BA02	Desmopressin (insip X3)	100 - 400 ¹	Tabletter	100 200 mikg	3,72 / 7,86	3,72 - 15,72
		1 tablet dagligt ¹	Frysetørrede tabl.	25 50 mikg	11,97 / 11,97	11,97
	(1x 1-3 for d. insip.)	1 tablet dagligt ¹	Frysetørrede tabl.	60 mikg	10,47	10,47
		1 tablet dagligt ¹	Frysetørrede tabl.	120 240 mikg	12,90 / 26,20	12,90 - 26,20
	(diabetes insipidus)	10-20 x 1-2 dagligt	Næsespray, opl.	2,5 10 mikg/dc	5,19 / 7,95	7,95 - 15,90
	(diabetes insipidus)	10-20 x 1-2 dagligt	Næsedråber	5 mikg	4,71	9,42 - 18,84

N06AX Andre antidepressiva							
N06AX21	Duloxetin	80	^{2,4,7}	Enterotabletter	40	3,33	6,66

Noter/forklaringer:

1	Doseringer produktresumé
2	Ækvieffektive doser fra den Nationale Rekommandationsliste til urge-inkontinens (stress inkontinens til duloxetin)
3	Rekommanderet i den Nationale Rekommandationsliste
4	Rekommanderet med forbehold i den Nationale Rekommandationsliste
5	Ikke rekommanderet i den Nationale Rekommandationsliste
6	Doseres 1 gang daglig
7	Doseres 2 gange daglig

Høringsnotat

Vores forslag af 25. oktober 2017 til "Revurdering af tilskudsstatus for lægemidler mod overaktiv blæresyndrom og inkontinens" har været i høring hos berørte virksomheder, relevante lægevidenskabelige selskaber og patientforeninger samt Danmarks Apotekerforening, Lægeforeningen, Medicinrådet, PLO og Sundhedsstyrelsen.

Der var høringsfrist 25. januar 2018, hvor vi modtog 6 hørings svar.

Vi takker for de modtagne hørings svar, som vi har læst med stor interesse og forholdt os til. Hørings svarene kan ses på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside¹.

I dette notat kommenterer vi på de forhold, der er kommet til udtryk i hørings svarene.

Vi bemærker, at Dansk Selskab for Almen Medicin og Dansk Selskab for Geriatri ikke har nogen kommentarer til vores forslag.

Forskelle mellem muskarinreceptorantagonisterne

Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi (DSOG) og Dansk Urogynækologisk Selskab (DUGS) er uenige i, at vi lægger til grund for vores anbefalinger, at effekt og bivirkninger er ens for de forskellige muskarinreceptorantagonister. De henviser til, at trospiumchlorid er det lægemiddel flest forsætter med og som har en bivirkningsprofil, der adskiller sig fra de øvrige med færre kognitive bivirkninger og færre interaktioner. De skriver endvidere, at den nuværende indstilling umuliggør en individualiseret behandling af de patienter, hvor anvendelse af muskarinreceptorantagonister ikke er at foretrække. Danmarks Apotekerforening finder det bemærkelsesværdigt, at vi anbefaler, at det generelle tilskud til solifenacin skal bortfalde, idet solifenacin er det lægemiddel, som flest patienter er i behandling med. De mener, at det forhold må være et udtryk for, at det er dette lægemiddel, hvor størstedelen af patienterne oplever en acceptabel balance mellem effekt og bivirkninger.

Det fremgår af "Farmakologisk behandling af overaktiv blæresyndrom. Klinisk Farmakologisk Afdeling, Bispebjerg og Frederiksberg Hospital", at de antikolinerge lægemidler er vurderet ligeværdige med hensyn til effekt, men vi anerkender, at der er forskelle i bivirkningsprofil og interaktionspotentiale. Vi fremhæver de lægemidler, der er vandopløselige og derfor ikke har samme kognitive påvirkning som de øvrige muskarinreceptorantagonister. Denne egenskab gør sig gældende for både tolterodin, trospiumchlorid og darifenacin, hvoraf tolterodin er den billigste. Vi bemærker, at af nye brugere af solifenacin flavoxat, oxybutynin, trospium, darifenacin, fesoterodin eller mirabegon i 2017, havde kun ca. 10 % forinden indløst recept på tolterodin, og vi finder det ikke sandsynliggjort, at de resterende ca. 90 % ikke ville kunne behandles lige så godt med tolterodin. De patienter, hvor behandling med muskarinreceptorantagonister er uhensigtsmæssig, særligt på grund af den kognitive påvirkning, vil være omfattet af tilskudsklausulen for mirabegon.

Pfizer skriver, at fesoterodin er superior overfor tolterodin med hensyn til effekt og henviser til en række studier. De anfører endvidere i hørings svaret, at farmakokinetikken er mere fordelagtig for fesoterodin end for tolterodin, idet sidstnævnte lægemiddel nedbrydes i leveren (via CYP2D6). De skriver endelig, at medicinudgiften vil være lavere (udgiftsneutral) ved at inkludere fesoterodin som muligt 2. valg på linje med mirabegon, samt at fesoterodin kan dosisdispenseres.

Vi har vurderet de fremsendte studier og vi anerkender, at der er statistisk signifikant forskel på effekten for fesoterodin 8mg og tolterodin ER 4mg i det fremsendte head-to-head studie. Vi vurderer dog ikke, at forskellen er klinisk relevant.

Tolterodin omsættes i leveren via CYP2D6 til den farmakologisk ækvivalente 5-hydroxymethylmetabolit. Tilgængelig data tyder ikke på, at der er væsentlige forskelle i bivirkninger for patienter, der er henholdsvis hurtige og langsomme omsættere af lægemidler, der omsættes af CYP2D6,

¹ <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/nyheder/2018/6-hoeringssvar-om-tilskudsstatus-for-medicin-mod-overaktiv-blaeresyndrom/>

Tolterodin anbefales som 1. valg og mirabegon som 2. valg. Baggrunden for valg af mirabegon som 2. valg er forskelle i bivirkningsprofil, med mindre risiko for mundtørhed og kognitive bivirkninger ved mirabegon i forhold til muskarinreceptorantagonisterne. Det er ikke tilfældet for fesoterodin og vi mener derfor ikke, at det er rationelt at anvende fesoterodin som 2. valg. Vi bemærker endvidere, at alle orale lægemidler omfattet af revurderingen kan dosisdispenseres.

Danmarks Apotekerforening anfører, at de ændringer vi anbefaler vil medføre, at mange patienter skal skifte behandling. UlykkesPatientForeningen og PolioForeningen skriver, at præparatskift hos patienter med OAB ikke er ualmindeligt af en eller flere af følgende årsager; bivirkninger, manglende eller aftagende effekt. De bemærker, at vores anbefalinger vil medføre, at flere kronisk syge patienter ikke kan opnå tilskud til deres behandling, fordi tolterodin ikke er anvendeligt hos dem.

Vi anbefaler, at mirabegon fremover har generelt klausuleret tilskud til patienter, hvor behandling med tolterodin ikke er mulig. Herved er det netop muligt at få tilskud til det anbefalede 2. valg. Patienter i behandling med de dyrere muskarinreceptorantagonister får i de fleste tilfælde i dag ikke en rationel behandling og skal derfor skifte behandling for fortsat at kunne få tilskud.

Behandling med plaster

UlykkesPatientForeningen og PolioForeningen anfører, at vores anbefaling umuliggør behandling af de patienter, der ikke kan indtage tabletter, idet oxybutynin er eneste lægemiddel, der er formuleret som plaster.

Vi mener, at det drejer sig om ganske få patienter, der specifikt har behov for behandling med plaster, hvilket understøttes af, at kun 163 indløste recept på oxybutynin i 2016. Til de få patienter, der ikke kan indtage tabletter, vil lægen kunne ansøge om enkelttilskud.