



Läkemedelsförmånsnämnden

BESLUT

1 (5)

Datum
2005-05-09

Vår beteckning
1728/2004

SÖKANDE

UCB PHARMA AB (SWEDEN)
Murmansgatan 126A
212 25 Malmö

Företrädare: Charlotta Wängberg

SAKEN

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

LÄKEMEDELSFÖRMÅNSNÄMNDENS BESLUT

Läkemedelsförmånsnämnden beslutar att läkemedlet Kentera ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med den 10 maj 2005 till i tabellen angivna priser.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Kentera	Depotplåster	3,9 mg/ 24 timmar	8 st	019571	356,62	409,00
Kentera	Depotplåster	3,9 mg/ 24 timmar	24 st	019543	1069,87	1136,50

ANSÖKAN

UCB PHARMA AB (SWEDEN) (företaget) har ansökt om att nedanstående läkemedel skall ingå i läkemedelsförmånerna och att pris fastställs

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)
Kentera	Depotplåster	3,9 mg/ 24 timmar	8 st	019571	356,62
Kentera	Depotplåster	3,9 mg/ 24 timmar	24 st	019543	1069,87

UTREDNING I ÄRENDET

Den aktiva substansen i Kentera är oxybutynin. Kentera är ett depotplåster där varje plåster frisätter 3,9 mg oxybutynin under 24 timmar. Indikationen för Kentera är symtomatisk behandling vid trängningsinkontinens och/eller täta miktionser samt trängningar utan läckage som kan uppstå hos patienter med instabil blåsa. Den rekommenderade doseringen är ett depotplåster som appliceras två gången i veckan (var tredje till var fjärde dag).

Ofrivilligt urinläckage som föregås av plötsligt behov att urinera kallas trängnings- eller urgeinkontinens (det finns även ansträngnings- eller stressinkontinens, överrinningsinkontinens samt blandinkontinens). Läckaget vid trängningsinkontinens är större än vid ansträngningsinkontinens och nattlig läckage är vanligt. Trängningarna kan hos både män och kvinnor bero på

- Retning i eller nära urinblåsa eller urinrör
- Ofrivilliga blåsmuskelsammandragningar utan känd orsak
- Neurologiska skador.

Vid överaktiv urinblåsa uppstår täta och intensiva behov att urinera. Besvären beror på överkänslighet i blåsmuskulaturen, som redan vid små mängder urin drar ihop sig och utlöser trängningar att urinera. I de fall då den överaktiva blåsan leder till urinläckage kallas detta för trängningsinkontinens.

Medel som används vid trängningsinkontinens verkar genom att minska överaktivitet samt öka blåsfyllning och därigenom reducera symtom (frekvens, urinträngningar, nattliga trängningar och trängningsinkontinens). Studier talar för att läkemedlen har en relativt likvärdig effekt i de doser som patienten klarar av utan alltför besvärande bieffekter. Vid dålig behandlingseffekt kan alternativa läkemedel väljas.

Selektivitet för urinblåsan saknas och blockad av andra muskarina receptorer är ofta begränsande för behandlingseffekt på blåsan.

Utvecklingen av plåster baserar sig på att tillförsel av oxybutynin genom huden ger en lägre plasmakoncentration av metaboliten N-desethyloxybutylin än intag genom munnen. N-desethyloxybutylin är den största orsaken till den vanligaste antikolinerga effekten, muntorrhet. Muntorrhet är en vanlig orsak till att behandlingen avbryts och att följsamheten är låg. Administrering genom munnen ger höga plasmakoncentrationen av metaboliten på grund av att den huvudsakliga metaboliseringen i sker levern. Den lägre plasmakoncentrationen med Kentera har inte visat på lägre klinisk effekt, men färre biverkningar i form av muntorrhet har rapporterats.

Effekten av Kentera plåster har utvärderats i tre kontrollerade studier, en fas II (dos-respons) och två fas III-studier, hos både män och kvinnor med mild till allvarlig överaktiv blåsa med eller utan tidigare behandling med andra antikolinergika. I den ena fas III-studien jämfördes Kentera med placebo som plåster och i den andra med dels oxybutynin i tablettform, dels tolterodin långverkande kapslar och dels placebo, både som plåster och kapslar. Sammanfattningsvis kan sägas att i de båda fas III-studierna gav Kentera i dosen 3,9 mg under 24 timmar en förbättring av effekten mot placebo och var jämförbart med oxybutynin och tolterodin.

I en systematisk genomgång av fas III-studierna visade Kentera lägre antikolinerga sidoeffekter som muntorrhet, reaktioner från mag-tarmkanalen och förstoppning än tolterodin och oxybutynin kortverkande och långverkande tabletter. Muntorrhet förekom hos 7,5 % mot 23 – 77,5 % med jämförbara behandlingar. Mindre än 1 % av patienterna som behandlades med Kentera avbröt behandlingen på grund av muntorrhet. Kentera gav emellertid en högre frekvens av lokala biverkningar som klåda och eksem. Totalt avbröt 8,4 % av patienterna behandlingen på grund av biverkningar. Detta berodde nästan helt på hudbiverkningar. Ytterligare statistiska analyser visade att i båda fas III-studierna avbröt fler patienter i gruppen som behandlades med Kentera behandlingen än i placebogruppen. Det var också signifikant fler som avbröt behandlingen med Kentera jämfört med tolterodin (13,2 % mot 3,3 %). Detta skulle kunna förklaras med att studien selektivt uteslöt patienter som upplevt signifikant intolerans mot orala behandlingar.

Företaget utgår från att Kentera har lika god effekt som oxybutynin i tablettform (Ditropan och Oxybutynin NM Pharma) samt tolterodin i form av filmdragerad tablett (Detrusitol) respektive hård depotkapsel (Detrusitol SR). De har därför återoplat en kostnadsminimeringsanalys där de fyra produkterna jämförs.

Utöver kostnaderna för medicinerna mot inkontinens inkluderar analysen kostnader för läkarbesök vid inkontinensbehandling, kostnader för läkarbesök och mediciner på grund av biverkningar samt kostnader för inkontinensskydd. De kostnader som påtagligt skiljer sig åt mellan produkterna är de för mediciner mot inkontinens och de för behandling av biverkningar. De patienter som behandlas med oxybutynin i tablettform har en lägre kostnad för läkemedlet än patienterna som står på de andra produkterna. Kostnader för behandling av biverkningar är lägst för kenterapatienterna följt av detrusitolpatienterna. Den lägre kostnaden för inkontinensläkemedlet för dem som behandlas med oxybutynintabletter motverkas således enligt analysen av de högre kostnaderna för biverkningar.

Ditropan och Oxybutynin NM Pharma säljer tillsammans för ca 3 miljoner kronor om året medan Detrusitol och Detrusitol SR säljer för ca 175 miljoner kronor.

Landstingens läkemedelsförmånsgrupp har i ett yttrande till Läkemedelsförmånsnämnden ansett att en hälsoekonomisk analys av Kentera även bör innefatta tablettberedning av oxybutynin. På så vis kan en värdering göras om eventuella fördelar ur biverkningsynpunkt motiverar ett högre pris. Läkemedelsförmånsgruppen förordar att Kentera ska omfattas av läkemedelsförmånerna om en hälsoekonomisk analys i jämförelse med oxybutynin i tablettform visar resultat som motiverar prisskillnaden.

SKÄLEN FÖR BESLUTET

Enligt 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. ska ett receptbelagt läkemedel omfattas av läkemedelsförmånerna och försäljningspris fastställas för läkemedlet under förutsättning

1. att kostnaderna för användning av läkemedlet, med beaktande av bestämmelserna i 2 § hälso- och sjukvårdslagen (1982:763), framstår som rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter, och
2. att det inte finns andra tillgängliga läkemedel eller behandlingsmetoder som enligt en sådan avvägning mellan avsedd effekt och skadeverkningar som avses i 4 § läkemedelslagen (1992:859) är att bedöma som väsentligt mer ändamålsenliga.

Läkemedelsförmånsnämnden gör följande bedömning.

Genom att tillföra oxybutynin genom huden kan man minska de oönskade bieffekter som uppstår vid intag genom munnen. Den lägre plasmakoncentrationen av metaboliten N-desethyloxybutynin som man får vid tillförelse genom huden har inte visat på lägre klinisk effekt men däremot har färre biverkningar i form av muntorrhet rapporterats.

Företaget har hittills visserligen inte kunnat styrka kostnadseffektivitet gentemot oxybutynin i tablettform. Ditropan och Oxybutynin NM Pharma har emellertid en mycket liten användning jämfört med tolterodin i dess båda beredningsformer.

Nämnden har i ett tidigare ärende (ang. Vesicare, med samma indikation, LFN.s beslut 2004-12-15 dnr 926/2004) konstaterat att kostnader och hälsoeffekter för det läkemedel som prövas normalt bör jämföras med de i Sverige mest relevanta alternativa behandlingarna, till exempel de mest använda (se Läkemedelsförmånsnämndens allmänna råd LFNAR 2003:2 punkt 3). Mot bakgrund av den faktiska användningen är i detta fall tolterodin det mest relevanta alternativet att jämföra Kentera plåster med.

Kentera framstår – såvitt nu kan bedömas – som kostnadseffektivt gentemot tolterodin eftersom den totala behandlingkostnaden är något lägre samtidigt som effekten på inkontinens är den samma.

2005-05-09

1728/2004

Mot denna bakgrund finner Läkemedelsförmånsnämnden att förutsättningarna enligt 15 § får anses vara uppfyllda

Det är för närvarande osäkert hur effekterna av olika biverkningar ska värderas ur kostnadseffektivitetssynpunkt. Den osäkerheten är emellertid inte av sådan karaktär att ansökan inte kan bifallas. Däremot har Läkemedelsförmånsnämnden övervägt att tidsbegränsa subventionen för att senare få tillfälle att bedöma denna fråga mot bakgrund av ytterligare analys av tillgängliga data samt eventuellt tillkommande studier och den erfarenhet från klinisk användning som företaget kan ta fram under tiden. Frågan om kostnadseffektivitet för såväl oxybutynin som tolterodin i deras olika beredningsformer kommer emellertid att behandlas närmare när gruppen inkontinensläkemedel prövas i genomgången av läkemedelssortimentet. Genomgången av denna grupp är så nära förestående att en tidsbegränsning inte skulle vara meningsfull. Nämnden har därför inte funnit skäl att tidsbegränsa detta beslut.

HUR MAN ÖVERKLAGAR

Beslutet kan överklagas hos Länsrätten i Stockholms län. Överklagandet, som ska vara skriftligt, skalställas till länsrätten, men ges in till Läkemedelsförmånsnämnden. Nämnden måste ha fått överklagandet **inom tre veckor** från den dag klaganden fick del av beslutet, annars kan överklagandet inte prövas. Nämnden sänder överklagandet vidare till länsrätten för prövning om inte nämnden själv ändrar beslutet på det sätt som begärts.

Detta beslut har fattats av f.d. generaldirektören Axel Edling, ordförande, filosofie doktorn Ulf Persson, professorn Olof Edhag, docenten Lars-Åke Levin, professorn Sten Landahl, specialisten i allmän medicin Ingmarie Skoglund, professorn Rune Dahlqvist, docenten Ellen Vinge, överläkaren Gunilla Melltorp, f.d. riksdagsledamoten Ingrid Andersson och f.d. förbundsordföranden Christina Wahrolin. Föredragande har varit Kerstin Ranning Westin.

Axel Edling
Ordförande

Kerstin Ranning Westin
Föredragande