



Dato	Vår ref.	Saksbehandler
07.06.2024	24/00243-2	Ellen Barth Aares

Direktoratet for medisinske produkter viser til deres dokumentasjon innsendt 21-12-2023 i forbindelse med vurdering av forhåndsgodkjent refusjon for oksybutynin tablett (Oxybutynin Macure) etter folketrygdloven § 5-14, if. blåreseptforskriften § 2 og legemiddelforskriften kapittel 14.

Med hjemmel i legemiddelforskriften § 14-8, er oksybutynin tablett (Oxybutynin Macure) innvilget forhåndsgodkjent refusjon etter blåreseptforskriftens §§ 2, if. 1b med følgende informasjon:

Vedtaket gjelder følgende varenummer: 055986

Refusjonsinformasjonen skal fremkomme tydelig i alt markedsføringsmateriell.



Direktoratet for
medisinske produkter

07.06.2024

24/00243-2

Ellen Barth Aares

side 2 av 8

Vedtaket gjelder kun den bruken av legemidlet som er metodevurdert. Eventuelle andre bruksområder/ indikasjoner er ikke omfattet av dette vedtaket.

Preparatet er gitt refusjon med refusjonspris, jf. legemiddelforskriften § 14-9. Refusjonspris er satt lik maksimalpris beregnet etter legemiddelforskriften §§ 12-2 og 12-3.

Refusjonspris gjelder så lenge preparatet har refusjon.

Vedtaket trer i kraft 01-07-2024. Vedtaket kan revurderes og endres dersom det tilkommer nye forhold som endrer grunnlaget eller premissene for refusjonsvedtaket, jf. legemiddelforskriften § 14-11.

Begrunnelse

Vilkårene i blåreseptforskriften § 1b er oppfylt.

Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har gjennomført en metodevurdering.

Bakgrunn

Macure Pharma har levert dokumentasjon til metodevurdering av oksybutynin tabletter (Oxybutynin Macure) for barn fra 5 år eller eldre til symptomatisk behandling av:

- Urininkontinens, hyppig og sterk vannlatingstrang forårsaket av idiopatisk overaktiv blære eller nevrogene blæresykdommer (detrusoroveraktivitet).
- Enuresis nocturna assosiert med vannlatingstrang, i sammenheng med legemiddelfri behandling, når andre behandlinger ikke er effektive.

Dette er i samsvar med den godkjente indikasjonen for preparatet. (1)

Sykdom og behandling

Hyppig og sterk vannlatingstrang og urgeinkontinens

Urgeinkontinens er lekkasje pga. ufrivillige sammentrekninger i detrusor. Det kan skyldes neurologisk sykdom som kan komme av et traume, medfødte misdannelser, sykdommer som multipel sklerose og tumor i sentralnervesystemet, samt komplikasjoner til diabetes mellitus. Hos barn er nevrallrørsdefekter den vanligste årsaken til nevrogen blæreforstyrrelse, spesielt ryggmargsbrokk (myelomeningocele) som sees hos ca. 15-25 barn per år i Norge, men med svært vekslende insidens (2, 3). I noen tilfeller finner man ingen andre årsaker enn tilstanden overaktiv blære, som kjennetegnes av at barnet tisser ofte med små volum, opplever plutselig sterk tissetrang og må også ofte tisse om natten. Noen kan også ha inkontinens (4). I Norge opplever opptil 20 % av 4–6 åringer episoder med inkontinens på dagtid, og blant 7-åringer er prevalens av daginkontinens anslått til 6–9 % (5).

Symptomene på overaktiv blære og neurologisk sykdom kan vises som økt urineringsfrekvens (hyppigere behov for tømming av blæren), sterk vannlatingstrang (unormalt kraftige nervesignaler fra nerveblæren når blæren kun er delvis fylt) og/eller urgeinkontinens (plutselig og sterk trang til vannlating med påfølgende lekkasje av urin) (6, 7).

Før symptomatisk legemiddelbehandling initieres skal alle underliggende organiske årsaker til urgeinkontinens være vurdert. Legemiddelbehandling bør også kombineres med blæretrening for å styrke lukkefunksjon og øke blærevolumet (8). Legemiddelbehandling kan forsøkes med adrenerg beta-3 reseptoragonist eller antikolinergika. Av de antikolinergiske legemidlene antas det at oksybutynin er mer effektiv enn tolterodin, men de antikolinerge bivirkningene sees oftere (5).

Nokturnal enurese hos barn

Enurese hos barn innebærer gjentatt ufrivillig vannlating på grunn av en forsinket modning av mekanismene som regulerer urinproduksjon og urinblærens funksjon. Nokturnal enurese, lekkasje gjennom natten, skyldes et misforhold mellom nattlig urinvolum og blærekapasiteten samt manglende evne til å våkne eller undertrykke vannlatingen ved signaler fra blæren under søvn. Flertallet av dem som plages med enurese i barneårene, blir bra uten behandling. Behandling består av blæretrening ved å øke blærevolumet om dagen, registrere vannlating med miksjonsliste, væskerestriksjon om kvelden og alarmmatte. Medikamentell behandling kombineres med blærekontroll. Det anbefales først å forsøke desmopressin i kombinasjon med væskekontroll. Deretter kan antikolinergika forsøkes (9, 10).

Oxybutynin Macure

Oksybutynin 5 mg tabletter er et velkjent legemiddel som har vært solgt uten markedsføringstillatelse i Norge i flere år. Det har hovedsakelig vært salg av de utenlandske pakningene Dridase og Ditropan, som har vært solgt gjennom godkjenningsfritak. Oxybutynin Macure er tilsvarende preparat som fikk MT i Norge 7. november 2023 og har vært markedsført siden 15. februar 2024.

Oksybutynin har en direkte spasmolytisk og antikolinerg effekt i den glatte muskulaturen i urinblærens detrusormuskel. Det øker blærekapasiteten, reduserer frekvensen av uhemmet kontraksjon av detrusormuskelen og forsinker behovet for å tømme urinblæren (1).

Dosen skal bestemmes individuelt og den laveste effektive dosen skal brukes. Hos barn over 5 år er anbefalt startdose 2,5 mg to ganger daglig. Maksimaldosen er 0,3-0,4 mg/kg/døgn og kan sees i følgende tabell:

Tabell 1. Legemiddeldosering til barn for Oxybutynin Macure (1)

Alder	Dosering
5-9 år	2,5 mg 3 ganger daglig
9-12 år	5 mg 2 ganger daglig
Over 12 år	5 mg 3 ganger daglig

Effektdokumentasjon

Det er ikke utført egne kliniske studier av effekt og sikkerhet ved bruk av Oxybutynin Macure i forbindelse med MT-prosessen. Behandling med oksybutynin er imidlertid omtalt i Pediatriveileder fra Norsk Barnelegeforening og anses som veletablert i norsk klinisk praksis (5). Oxybutynin Macure har fått MT på bakgrunn av en generisk søknad (Art. 10(1) Directive 2001/83/EC) hvor referanseproduktet var det svenske legemiddelet, Ditropan 5 mg.

² Basert på tall fra Farmalogg sin legemiddelstatistikk



Direktoratet for
medisinske produkter

07.06.2024

24/00243-2

Ellen Barth Aares

side 5 av 8

fordel for forskrivende lege som ikke trenger søke om godkjenning fritak for legemidler uten MT, samt ikke trenger å søke om individuell stønad for pasienten.

Budsjettvirkninger

Helseøkonomiforvaltningen (Helfo) yter i dag individuell stønad til behandling med Ditropan og Dridase for barn tom. 17 år som oppfyller de kriterier i vedlegg 1 til Helsedirektoratet (11). I 2023 ble det totalt solgt 974 pakninger av Ditropan og Dridase tabletter til aldersgruppen 5-20 år². I 2022 ble det til sammenlikning solgt 981 pakninger. Folketrygdens utgifter til behandling med Ditropan eller Dridase har dekket omtrent en tredjedel av totalomsetningen for legemidlet de siste to årene. Med et markedsført preparat tilgjengelig, vil de Ditropan og Dridase føres opp på negativlisten. Basert på dette legger DMP til grunn at pasienter i praksis ikke lenger vil bruke de uregistrerte alternativene, men i stedet få behandling med Oxybutynin Macure.

Firma anslår at ca. 990 pasienter er aktuelle for behandling med Oxybutynin Macure per år basert på salgstall for uregistrerte oksybutynin tabletter de siste 5 årene. DMP mener at firma sine pasientestimer er overestimert da disse er basert på totalomsetning, dvs. både salg på hvit og blå resept, og bruk i sykehus, til alle aldre. DMP mener at antall pakninger solgt per år på individuell stønad for den aktuelle aldersgruppen er et mer realistisk anslag for forventet salg på folketrygdens regning. DMP har sett på omsetningstall for aktuell aldersgruppe og i den aktuelle gruppen er det i de siste tre årene i snitt solgt 566 pakker per år på individuell stønad³.

Firma antar at det ikke vil være en økning i pasientgrunnlaget etter Oxybutynin Macure får godkjent refusjon. Dette er basert på salg av oksybutynin tabletter i perioden 2017-2020 hentet fra Reseptregisteret (12). DMP er enig i antagelsen om at pasientgrunnlaget ikke vil stige de neste 5 årene hvis Oxybutynin Macure får godkjent refusjon og legger derfor til grunn gjennomsnittlig salg av uregistrerte oksybutynin tabletter til barn på individuell stønad de siste 3 årene² ved beregning av budsjettvirkninger. Basert på sistnevnte og refusjonspris, er det estimert at Oxybutynin Macure vil gi folketrygden årlig utgifter på ca. 310 000 NOK inkl. mva. Til sammenligning har folketrygdens årlige utgifter ved behandling med uregistrerte legemidler vært ca 180 000 NOK inkl. mva de siste 3 årene. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

DMP har vurdert bruk av Oxybutynin Macure til behandling av barn fra 5 år eller eldre til symptomatisk behandling av:

- Urininkontinens, hyppig og sterk vannlatingstrang forårsaket av idiopatisk overaktiv blære eller nevrogene blæresykdommer (detrusoroveraktivitet).
- Enuresis nocturna assosiert med vannlatingstrang, i sammenheng med legemiddelfri behandling, når andre behandlinger ikke er effektive.

DMP har vurdert at prioriteringskriteriene er oppfylt for den bruken som er metodevurdert og kriteriene for innvilgelse av forhåndsgodkjent refusjon er oppfylt, jf. legemiddelforskriften kapittel 14. Budsjettvirkningene er under DMPs fullmaktsgrense.

DMP har ikke mottatt dokumentasjon som belyser prioriteringskriterier for behandling av de voksne pasientene.

³ Gjennomsnittsalget av antall pakninger er omgjort fra pakker med 100tbl til 60tbl.



- • Direktoratet for • •
- • medisinske produkter

07.06.2024

24/00243-2

Ellen Barth Aares

side 7 av 8

Med vennlig hilsen

DIREKTORATET FOR MEDISINSKE PRODUKTER

Rita Hvalbye
enhetsleder

Martina Stipic
lagleder

Dokumentet er elektronisk godkjent og har ikke håndskrevne signaturer.

Mottakere:

Macure Pharma ApS

Kopi til:

Helsedirektoratet

Helse- og omsorgsdepartementet

HELFO (Helseøkonomiforvaltningen)

Helseklage

1. Preparatomtale Oxybutynin Macure Direktoratet for medisinske produkter2023 [Available from: <https://www.legemiddelsok.no/layouts/15/Preparatomtaler/Spc/21-14539.pdf>].
2. Norsk barnelegeforening. 10.14 Nevrogen blære hos barn 2017 [Available from: <https://www.helsebiblioteket.no/innhold/retningslinjer/pediatri/generell-veileder-i-pediatri/10.nyre-urinveier-og-kjonnsorganer/10.14-nevrogen-blaere-hos-barn>].
3. 10.14 Nevrogen blære hos barn [Internet]. Norsk barnelegeforening. 2017. Available from: <https://www.helsebiblioteket.no/innhold/retningslinjer/pediatri/generell-veileder-i-pediatri/10.nyre-urinveier-og-kjonnsorganer/10.14-nevrogen-blaere-hos-barn>.
4. Lie A et al. Vannlatingsforstyrrelser hos barn – en praktisk tilnærming Tidsskr Nor Legeforen2020 [Available from: <https://tidsskriftet.no/2020/01/klinisk-oversikt/vannlatingsforstyrrelser-hos-barn-en-praktisk-tilnaerming>].
5. Norsk barnelegeforening. 10.12 Urininkontinens og funksjonelle blæreforstyrrelser 2021 [Available from: <https://www.helsebiblioteket.no/innhold/retningslinjer/pediatri/generell-veileder-i-pediatri/10.nyre-urinveier-og-kjonnsorganer/10.12-urininkontinens-og-funksjonelle-blaereforstyrrelser>].
6. Norsk helseinformatikk AS. Overaktiv blære 2022 [Available from: <https://nhi.no/sykdommer/nyrerurinveier/andre-urinveissykdommer/overaktiv-blare?page=all>].
7. Norsk helseinformatikk AS. Urgeinkontinens, urinlekkasje 2023 [Available from: <https://nhi.no/sykdommer/nyrerurinveier/urinlekkasje/urinlekkasje-sterk-trang-urge?page=all>].
8. Norsk legemiddelhåndbok. T13.2.2 Imperiøs vannlating og urgeinkontinens 2021 [Available from: https://www.legemiddelhandboka.no/T13.2.2/Imperi%C3%B8s_vannlating_og_urgeinkontinens].
9. Norsk barnelegeforening. 10.13 Nattlig sengevæting (Monosymptomatisk enurese) 2021 [Available from: <https://www.helsebiblioteket.no/innhold/retningslinjer/pediatri/generell-veileder-i-pediatri/10.nyre-urinveier-og-kjonnsorganer/10.13-nattlig-sengevaeting-monosymptomatisk-enurese>].
10. Norsk legemiddelhåndbok. T13.2.1 Enuresis 2021 [Available from: <https://www.legemiddelhandboka.no/T13.2.1/Enuresis>].
11. Helsedirektoratet. Vedlegg 1 til § 5-14 legemiddellisten - Oksybutynin 2021 [Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/rundskriv/kapittel-5-stonad-ved-helsetjenester/vedlegg-1-til--5-14-legemiddellisten/legemiddel/oksybutynin>].
12. Folkehelseinstituttet. Reseptregisteret 2021 [Available from: <https://www.reseptregisteret.no/>].