

## **Revurdering af tilskudsstatus for lægemidler i ATC gruppe G**

Medicintilskudsnet har modtaget bidrag fra følgende:

- Astellas Pharma
- Klinisk Farmakologisk afdeling – Bispebjerg Hospital
- Novo Nordisk Scandinavia AB



# **Re-evaluation of G04 in Denmark**

## **Betmiga<sup>®</sup> (mirabegron)**

---

October 28<sup>th</sup> 2016

## Table of Contents

Re-evaluation of the general reimbursement for Betmiga .....	3
Summary .....	4
Overactive bladder (OAB) .....	5
Burden of disease .....	5
Challenges with OAB treatment .....	5
Treatment guidelines .....	6
Description of Betmiga .....	7
Mode of action.....	7
Efficacy .....	8
Clinical trial results.....	8
Efficacy in general OAB population .....	8
Efficacy in subpopulations .....	9
Meta-analyses.....	10
Safety and tolerability.....	10
Clinical trials.....	10
Meta analyses .....	10
Contraindication .....	12
Quality of life.....	12
Real life persistence .....	13
Conclusion .....	14
References .....	15

## **Re-evaluation of the general reimbursement for Betmiga**

As part of the re-evaluation of ATC G04, reimbursement status for medicines for overactive bladder (OAB) is reviewed. This includes Betmiga (mirabegron).

In the following, Astellas Pharma wish to present documentation to the Danish Medicines Agency to support a continued Betmiga reimbursement for OAB patients:

- ✓ who experience insufficient effect of antimuscarinics,
- ✓ for whom antimuscarinics are not recommended because of high anticholinergic burden or risk of cognitive impairment,
- ✓ who have previously experienced anticholinergic side effects and
- ✓ for whom antimuscarinics are contraindicated

# Summary

## Challenges with OAB treatment

- Overactive bladder (OAB) significantly affects quality of life.
- Increased awareness around the negative side effects of anticholinergic treatments has generated recommendations to decrease use, especially in older patients.
- Antimuscarinics are anticholinergics, which can lead to CNS-related adverse reactions and a high frequency of dry mouth.
- Patients treated with antimuscarinics tend to discontinue therapy early – most likely because the patient does not experience a reasonable balance between efficacy and safety.

## Betmiga – a new mode of action

- Betmiga (mirabegron) is the first  $\beta_3$  adrenoceptor agonist approved for treatment of OAB symptoms. It is the first treatment for OAB that has a different mode of action compared to antimuscarinics that have been available for more than 30 years.
- Betmiga is the only available alternative to antimuscarinic treatments.
- The *efficacy* of Betmiga is similar to the efficacy of most antimuscarinics treatments in the general OAB population. In addition, Betmiga has shown to be efficacious in patients who have previously discontinued OAB antimuscarinic therapy due to insufficient effect.
- The *tolerability profile* of Betmiga is favourable compared to treatment with antimuscarinics, with an incidence of dry mouth and constipation comparable to placebo and a significantly lower incidence of dry mouth compared to antimuscarinics.
- The *contraindications* for antimuscarinics means that antimuscarinics cannot be prescribed in certain patient groups such as patients with urinary retention, myasthenia gravis or narrow-angle glaucoma. In these patients, Betmiga constitute the only treatment alternative.
- Treatment with Betmiga results in significant improvements in OAB patients *quality of life*.
- Patients treated with antimuscarinics tend to discontinue treatment prematurely, either due to insufficient effect or that they experience tolerability problems. Real world evidence shows that patients treated with Betmiga have significant increased *persistence* compared to patients treated with antimuscarinics which is assumed to result in continued and improved quality of life.

## Conclusion

Betmiga addresses an unmet need and therefore it is important that Betmiga is reimbursed for OAB patients in Denmark. Astellas suggest reimbursement is continued for patients:

- ✓ who experience insufficient effect of antimuscarinics
- ✓ for whom antimuscarinics are not recommended because of high anticholinergic burden or risk of cognitive impairment
- ✓ who have previously experienced anticholinergic side effects
- ✓ for whom antimuscarinics are contraindicated.

## Overactive bladder (OAB)

Overactive bladder (OAB) is defined as a condition with characteristic symptoms of urinary urgency, usually accompanied by frequency and nocturia, with or without urgency incontinence, in the absence of urinary tract infection (UTI) or other obvious pathology (Haylen et al, 2010).

### ***Burden of disease***

OAB is not a life-threatening condition, however OAB symptoms can be chronic and have a negative impact on quality of life for patients (Basra et al, 2008; Milsom et al, 2001; Coyne et al, 2008). OAB can impact a patient's ability to contribute productively to society (Coyne et al, 2008). In a US retrospective claims database analysis, the prevalence of falls and fractures (25.3% vs. 16.1%), depression (10.5% vs. 4.9%), urinary tract infections (28.0% vs. 8.4%) and skin infections (3.9% vs 2.3%) was significantly higher ( $p < 0.0001$ ) among patients with OAB compared to controls (Darkow et al, 2005).

### ***Challenges with OAB treatment***

The management of OAB is based on lifestyle interventions and finding a treatment option for patients which provides the right balance between efficacy and tolerability. Today the available pharmacological treatment for OAB is antimuscarinic treatment or treatment with the  $\beta_3$  agonist (Betmiga).

*Persistence* is a major challenge in many drug therapies and this is also seen particularly in OAB (Yeaw et al, 2009). The successful treatment of OAB is mainly related to the patients expectations concerning treatment efficacy and side-effects, especially dry mouth (Benner et al, 2009). Unfortunately, many patients stop taking their antimuscarinic medication after a fairly short treatment period. Common clinical practice has been to switch patients who discontinued the first prescribed therapy to a another anticholinergic drug. A study by Chancellor et al (2016) showed that UI symptom burden and adherence to therapy did not change when patients were changed to another anticholinergic therapy. These results suggest that switch from one antimuscarinic treatment to another may not provide additional benefit for the patients. However the result of these changes may be sub optimal care.

Furthermore, there is an increasing awareness and focus on reduction of the *anticholinergic burden* in patients who are prescribed with several medications that adds to the anticholinergic burden. A long-term cohort study of 65+ year old patients enrolled in 1992-2004 found a dose-response relationship between cumulative use of anticholinergics and the incidence of Alzheimer disease and dementia (Gray et al, 2015). First generation anti-depressants, first generation anti-histamines and antimuscarinics where the most commonly used anticholinergics accounting for 90% of the cumulative exposure (Gray et al, 2015). Furthermore, a long-term study of cognitive normal elderly (mean age 73 years) showed increased brain atrophy and dysfunction and clinical decline in patients with a daily intake of medication with medium to high anti-cholinergic effect compared to patients with less or no intake (Risacher et al, 2016).

Hence, it is important to ensure access to treatment options in which persistence is good, and where it is possible for the individual patient to find a treatment option that offers the right balance between efficacy and safety. For a group of patients, treatment with antimuscarinics is not suitable since it adds to the anticholinergic burden and since the tolerability profile is not favorable. Furthermore, a group of patients treated with antimuscarinics do not experience sufficient efficacy and may benefit from switching to Betmiga. For these patients, it is of outmost importance to have access to other well documented treatment options with a different mode of action than antimuscarinics.

## ***Treatment guidelines***

Management of OAB include life style changes and behavioral and physical therapies (e.g. bladder training) and possibly pharmacological treatment with antimuscarinics or  $\beta_3$  agonist. This is in line with the most recent Danish treatment guidelines and treatment recommendations (DSAM, 2009; Viberg Jepsen et al, 2016; National Board of Health, 2016; IRF, 2011). According to these guidelines, pharmacological treatment of overactive bladder and urinary incontinence is either an antimuscarinic treatment or treatment with a  $\beta_3$  agonist. According to Viberg Jepsen and colleagues, OAB is most likely treated inadequately in Denmark as of today (Viberg Jepsen et al, 2016).

*Dansk Selskab for Almen Medicin* (DSAM) published guidelines for diagnosis and treatment of LUTS in men and women back in 2009. These guidelines were published before the availability of  $\beta_3$  agonist (Betmiga) and therefore only consider the use of antimuscarinics. The guidelines stress that the efficacy of the different antimuscarinics seem to be comparable, however tolerability profile varies (DSAM, 2009). In the more recent overview of OAB treatment (Viberg Jepsen et al, 2016) it is noted that adverse reactions observed by patients treated with antimuscarinic may lead to discontinuation.

*Institute for Rational Pharmacotherapy* highlight that medicine with anticholinergic effect often lead to cognitive deficit, delirium and hospitalizations. These cognitive impairments may be long lasting and may even be associated with increased mortality. Hence, prescription of medicine with anticholinergic effect should be considered with caution in elderly, and efficacy should be balanced to the risk of adverse effects (IRF, 2011).

Recently, it was also highlighted that antimuscarinics should be used with caution in elderly (Viberg Jepsen et al, 2016). The most common adverse reactions related to the use of antimuscarinics are constipation, blurred vision and dry mouth. These adverse reactions are not observed with Betmiga (Viberg Jepsen et al, 2016).

In 2016, treatment guidelines for urinary incontinence (UI) in women were published in Denmark by the National Board of Health (Sundhedsstyrelsen, 2016). In these guidelines, it is stressed that when medicine is prescribed to elderly women, potential CNS related adverse effects such as headache, dizziness, impaired cognitive function and confusion, should be considered in connection with the choice of treatment. Furthermore, it is stressed that if patients experience dry mouth, it is recommended to switch the patient to another antimuscarinic or to the  $\beta_3$  agonist (Betmiga) (Sundhedsstyrelsen, 2016). According to Viberg Jepsen and colleagues, Betmiga has a comparable efficacy as the antimuscarinics, but a superior tolerability profile (Viberg Jepsen et al, 2016).

### ***Summary – Challenges with OAB-treatment***

Overactive bladder (OAB) significantly affects quality of life and may have an impact on patients ability to contribute productively to society.

Increased awareness about the negative effects of anticholinergic treatment has generated recommendation to decrease the use of antimuscarinics, especially among elderly patients.

Antimuscarinics are anticholinergics which can lead to CNS-related adverse reaction and a high frequency of dry mouth.

Patients treated with antimuscarinics tend to discontinue therapy early – most likely because the patient does not experience a reasonable balance between efficacy and safety.

## Description of Betmiga

Betmiga is the first  $\beta_3$  adrenoceptor agonist approved for treatment of OAB symptoms. It is the first treatment for OAB that has a different mode of action compared to antimuscarinics that have been available for more than 30 years.

Betmiga is the only available alternative to antimuscarinic treatments and is indicated for the symptomatic treatment of urgency, increased micturition frequency and/or urgency incontinence as may occur in patients with overactive bladder (OAB) syndrome. The recommended daily dose is 50 mg, while a lower dose of 25 mg is available for special populations (severe renal impaired patients) (SmPC).

### ***Mode of action***

Betmiga has a different and new mode of action for treatment of OAB. Betmiga is a selective agonist for the human  $\beta_3$  adrenoceptor (AR) which leads to relaxation of the smooth muscle in the bladder through activation of the  $\beta_3$  AR.

Betmiga has a distinct mechanism of action versus the antimuscarinics. Betmiga works by stimulating the  $\beta_3$  receptors in the detrusor muscle of the bladder, which leads to relaxation of the bladder muscle during the storage phase of the micturition (urination) cycle. This improves the storage capacity of the bladder without diminishing bladder contraction during bladder voiding.

Antimuscarinics work by binding to muscarinic receptors in the bladder by inhibiting involuntary bladder contractions. Current antimuscarinics are either M2 and M3 targeted or M3 selective agents. The M3 selective agent may induce CNS related adverse events and/or cardiac related adverse events. Hence, antimuscarinics are not selective for the bladder but also affect the salivary gland, intestine and eye, resulting in unwanted side-effects such as dry mouth, blurred vision and constipation.

Due to the different mode of action Betmiga has a different tolerability profile and treatment with Betmiga does not add to the anticholinergic burden for patients in polypharmacological treatment who receive other anticholinergic medications (SmPC; Wagg et al, 2016a).

#### ***Summary – Mode of action***

Betmiga is the first  $\beta_3$  adrenoceptor agonist approved for treatment of OAB symptoms. It is the first treatment for OAB that has a different mode of action compared to antimuscarinics that have been available for more than 30 years.

Betmiga is the only available alternative to antimuscarinic treatments .

Betmiga has a different mechanism of action than the antimuscarinics and treatment with Betmiga does not add to the anticholinergic burden.



## Efficacy

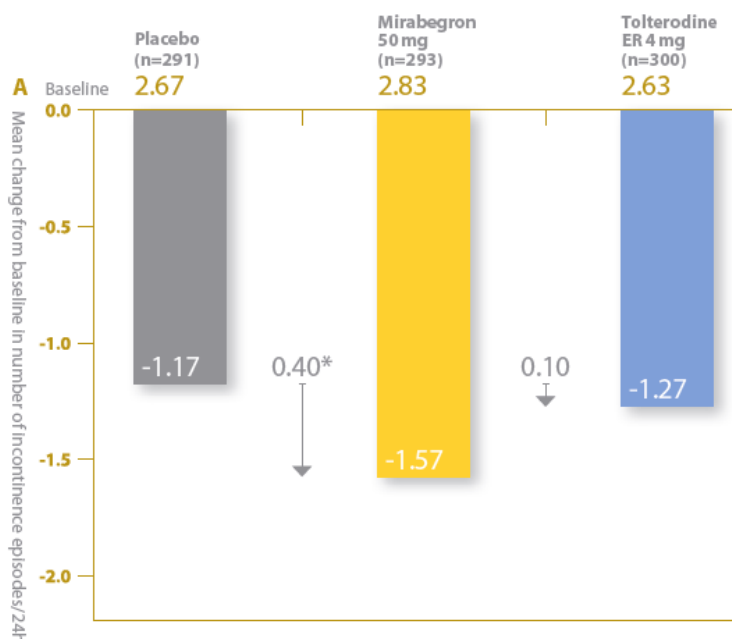
### Clinical trial results

Results from the clinical trials (046, 047, 074) shows that Betmiga has a significant superior efficacy compared to placebo (Khullar et al, 2013a; Nitti et al, 2013; Herschorn et al, 2013). The 046 trial also shows that Betmiga has a numerical greater treatment effect than the active control tolterodine extended release (ER) 4mg (no statistical comparison was performed) (Khullar et al, 2013a). Additionally, sub-groups analysis shows that Betmiga is effective also in patients who have failed on previous antimuscarinic therapy (Khullar et al, 2013b).

### Efficacy in general OAB population

One of the co-primary end points in the 046 trial was the number of incontinence episodes. The results from the trial demonstrated that Betmiga 50 mg reduced the mean number of incontinence episodes per 24 hours with 1.57 (statistical significant improvement vs. placebo) whereas tolterodine (Detrusitol®) reduced the number of incontinence episodes with 1.27 (not statistically significant from placebo) (Khullar et al, 2013a) (Figure 1).

Figure 1. Adjusted mean change from baseline to final visit in the number of incontinence episodes (046 trial)

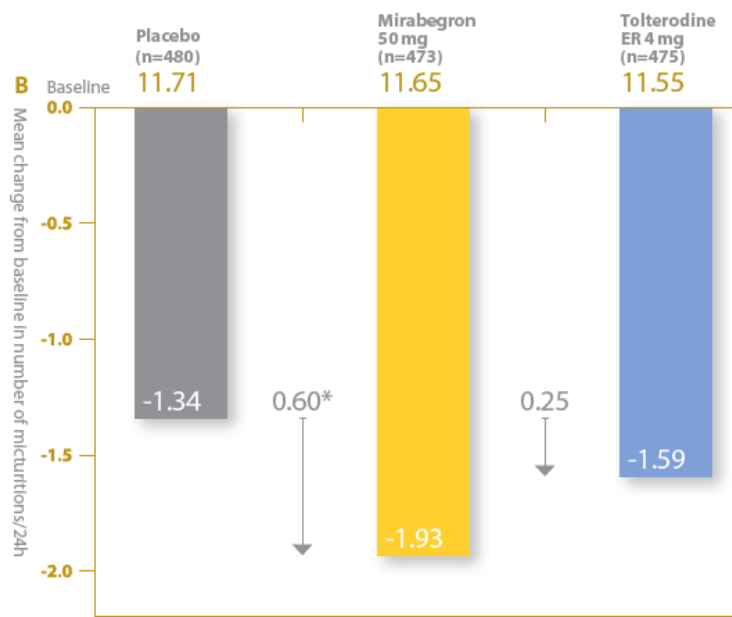


\* Statistically significant improvement vs placebo with multiplicity adjustments (p=0.03).

Source: Khullar et al. 2013a

The second co-primary endpoint was the number of micturitions. Results from the 046 trial showed that Betmiga 50 mg reduced the number of micturitions/24 h with 1.93 (statistical significant improvement vs. placebo, p<0.001) whereas tolterodine reduced the number of incontinence episodes with 1.59 (not statistically significant from placebo) (Figure 2).

Figure 2. Adjusted mean change from baseline to final visit in the number the number of micturitions (O46 trial)



\* Statistically significant improvement vs placebo with multiplicity adjustments ( $p < 0.001$ ).  
 Source: Khullar et al. 2013a

### Efficacy in subpopulations

A post-hoc analysis of the O46 trial shows that Betmiga is effective in antimuscarinic treatment naïve patients as well as in patients who discontinued prior OAB antimuscarinic treatment (Khullar et al, 2013b; SmPC).

Patients may choose to discontinue treatment with antimuscarinic due to both tolerability issues and/or insufficient effect. Betmiga was found to be effective in all patients that discontinue antimuscarinic treatment, both in patients who discontinued due to insufficient efficacy and in patients who discontinued due to tolerability issues (Khullar et al, 2013b).

In patients who were previously treated with antimuscarinics and discontinued treatment due to either insufficient efficacy or due to poor tolerability, Betmiga 50 mg was associated with significant reductions versus placebo in both primary endpoints – number of incontinence episodes and micturition frequency/24h. Tolterodine ER 4 mg demonstrated a similar response to placebo (Table 1 & Table 2).

Table 1. Adjusted difference versus placebo in mean number of *incontinence episodes per 24 hour* (FAS-1) (patient population: previously treated with antimuscarinic and discontinued due to poor tolerability or insufficient effect)

	Betmiga 50 mg	Tolterodine 4 mg SR
N	164	160
Mean	-0.48	-0.1
95% CI	(-0.9, -0.06)	(-0.52, 0.32)

CI: confidence interval, FAS-1: all full analysis set patients who had  $\geq 1$  incontinence episodes at baseline.  
 Source: Khullar et al., 2013b

Table 2 .Adjusted difference versus placebo in mean number of *micturitions per 24 hour* (FAS) (patient population: previously treated with antimuscarinic and discontinued due to poor tolerability or insufficient effect)

	<b>Betmiga 50 mg</b>	<b>Tolterodine 4 mg SR</b>
N	240	231
Mean	-0.68	-0.20
95% CI	(-1.12, -0.25)	(-0.64, 0.23)

CI: confidence interval, FAS: full analysis set.

Source: Khullar et al., 2013b

### *Meta-analyses*

In 2014 Maman and colleagues published results from a systematic literature review and mixed treatment comparison (MTC) comparing Betmiga with antimuscarinics. Overall, 44 RCTs involving 27 309 patients were included. The MTC showed that Betmiga (mirabegron 50 mg) was as efficacious as antimuscarinics in reducing the frequency of micturition incontinence and UUI episodes, with the exception of solifenacin 10 mg that was more efficacious than Betmiga in improving micturition frequency and frequency of UUI.

## ***Safety and tolerability***

### *Clinical trials*

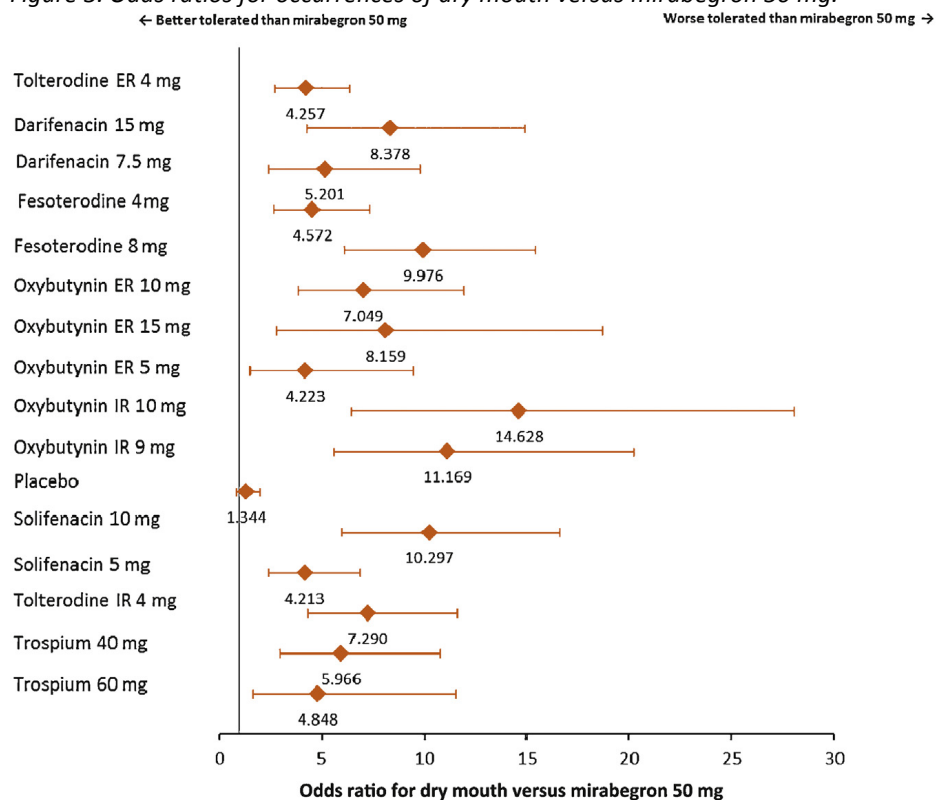
The short-term studies (046, 047, 074) and the long-term study (049) have shown that 50 mg doses of Betmiga once daily for up to 1 year are generally safe and well tolerated with an anticipated tolerability profile based on prior nonclinical and clinical studies (Khullar et al, 2013; Chapple et al 2013; Robinson et al 2016).

Betmiga has shown to have a low incidence of dry mouth compared to the incidence observed with antimuscarinic treatment. The incidence of dry mouth when treated with Betmiga is at placebo level. Dry mouth is a common side-effect of the currently available treatments for OAB, antimuscarinics, and is a major cause of discontinuation of antimuscarinic therapy (Madhuvrata et al 2012; Compion et al 2012).

### *Meta analyses*

According to the MTC conducted by Maman and colleagues (Maman et al, 2014), Betmiga had an incidence of dry mouth similar to placebo and significantly lower than all included antimuscarinics (Maman et al, 2014). The figure also shows that the OR increases with higher doses for all antimuscarinics, (Figure 3).

Figure 3. Odds ratios for occurrences of dry mouth versus mirabegron 50 mg.



n = 44 studies (27 309 patients)

Not: CrI = credibility interval; ER = extended release; IR = immediate release. OR for oxybutynin IR 15 mg (40.702 (95% CrI, 15.210–91.590)) was not reported because of a large credibility interval.

Recently, Wagg and colleagues published pooled results from 4 randomized controlled trials to cover the tolerability of Betmiga in elderly. The authors concluded, that anticholinergic adverse events, including dry mouth and constipation, were more frequent with antimuscarinics than with Betmiga. In patients aged  $\geq 65$  years, dry mouth occurred with a 6-fold higher incidence with tolterodine extended release (ER) 4 mg than with Betmiga 25 mg or 50 mg over 12 weeks, and a 3-fold higher incidence with tolterodine ER than Betmiga 50 mg over 1 year. Betmiga had a low incidence of central nervous system effects (Wagg et al, 2016). Hence, in elderly patients Betmiga has a more favourable tolerability profile than antimuscarinics and may provide an improved benefit-to-risk ratio and therefore be considered as an alternative to antimuscarinics for older patients (Wagg et al, 2016).

### Summary – Efficacy and tolerability

The *efficacy* of Betmiga is similar to the efficacy of antimuscarinics in the general OAB population, as well as in the incontinent. In addition, Betmiga has shown to be efficacious in patients who previously discontinued OAB antimuscarinic therapy due to insufficient effect or due to poor tolerability.

The *tolerability profile* of Betmiga is favorable compared to antimuscarinics, with an incidence of dry mouth and constipation similar to placebo and a significantly lower incidence of dry mouth compared with antimuscarinics.

## ***Contraindication***

Treatment with antimuscarinics are contraindicated in several patient populations, Betmiga does not have those contraindications. Hence, in these patient populations, the only treatment option available for patients with OAB is Betmiga.

As an example antimuscarinics are contraindicated in patients with urinary retention, myasthenia gravis, narrow-angle glaucoma and toxic megacolon. In these specified patient groups, treatment with Betmiga should be initiated.

### ***Summary - Contraindication***

The contraindication for antimuscarinics imply that antimuscarinics cannot be prescribed in certain patient populations, including patients with urinary retention, myasthenia gravis, narrow-angle glaucoma and toxic megacolon. In these patient populations, Betmiga is the only alternative.

## ***Quality of life***

Results from clinical trials document that patients treated with Betmiga report statistically significant improvements in health-related quality of life compared to placebo measured by the OAB Questionnaire (OAB-q), the Patient Perception of Bladder Condition (PPBC) and the Treatment Satisfaction-Visual Analog Scale (TS-VAS). Results from these patient-reported endpoints provide strong evidence that not only did the patients obtain quantitative evidence of improvement they also obtained meaningful benefits from treatment with Betmiga (Khullar et al, 2013a; Nitti et al, 2013; Khullar et al, 2016). An analysis of pooled EQ-5D data collected in the three clinical trials 046, 047 and 074 found that Betmiga was superior to tolterodine 4 mg in changes from baseline utilities after 12 weeks (Pavesi et al, 2013). Hence, Betmiga improved patients quality of life to a larger extent than tolterodine.

Recently, patient reported outcome data from a randomised, double-blind, controlled phase III trial in 1,987 patients aged  $\geq 18$  years with OAB symptoms for  $>3$  months were published. Betmiga significantly improved OAB patients' perception of disease and quality of life. This patient perception was independent of the patient being incontinent at baseline or not. Significant improvements over placebo in OAB-q coping and concern from baseline to final visit were observed with Betmiga, whereas no significant improvements in these parameters were observed with tolterodine (Khullar et al, 2016).

### ***Summary – Quality of life***

Treatment with Betmiga results in significant improvements in OAB patients *quality of life*.

## ***Real life persistence***

It is well known that persistence is a major challenge in many drug therapies and especially in OAB (Yeaw et al, 2009). Several studies have documented that patients treated with antimuscarinics tend to discontinue therapy early – most likely because the patient does not experience a sufficient treatment effect or a reasonable balance between efficacy and safety (Benner et al, 2009).

The clinical studies with Betmiga have demonstrated a favorable tolerability profile. Especially dry mouth level compared to placebo. This is expected to provide a lower level of treatment interruptions and better persistence. This hypothesis has been supported by findings in registry studies from different parts of the world. Betmiga showed a significantly better adherence than tolterodine and/or antimuscarinic in the US, Canada, UK and Japan (Nitti et al, 2016; Wagg et al, 2015, Nazir et al, 2016; Ogihara et al, 2014).

The Canadian study by Wagg et al (2015) was based on retrospective claims from the Canadian Private Drug Plans (PDP) database. This study included patients with OAB who had been prescribed with an antimuscarinic or with a  $\beta_3$  agonist (Betmiga) between April and September 2013 where included. In total 19,485 patients were included in the analysis to evaluate the persistence of each drug over 12 months. Betmiga displayed significantly improved persistence at both 12 months compared to tolterodine and all other OAB drugs – and the pattern was the same regardless if the patients were naïve or previously treated with antimuscarinics (Wagg et al, 2015).

### ***Summary - Persistence***

Patients treated with antimuscarinics tend to discontinue treatment prematurely, either due to insufficient effect or that they experience tolerability problems. Real world evidence shows that patients treated with Betmiga have significant increased *persistence* compared to patients treated with antimuscarinics which is assumed to result in continued and improved quality of life.

## Conclusion

Current standard of care includes treatment with antimuscarinics. However, treatment with antimuscarinics adds to the anticholinergic burden and lead to discontinuation in many patients due to tolerability issues or due to insufficient effect.

Betmiga is an effective and tolerable treatment option with a mechanism of action different from the antimuscarinics. Betmiga is as efficacious as antimuscarinics but with a superior tolerability profile. Furthermore, Betmiga does not add to the anticholinergic burden. Hence, Betmiga represents a treatment option for Danish OAB patients who either experience insufficient effect when treated with antimuscarinics, who experience tolerability issues, who experience a high anticholinergic burden/side effects on anticholinergics or who are contraindicated to treatment with antimuscarinics. For these patients, no other treatment options exist and for that reason access to a treatment option with a different mechanism of action such as a  $\beta_3$  agonist is essential.

## References

- Basra R.K. WA, Chapple C., Cardozo L. et al. A review of adherence to drug therapy in patients with overactive bladder. *BJU Int.* 2008;102(107):774-109.
- Benner J, Nichol M, Rovner E et al. Patient-reported reasons for discontinuing overactive bladder medication *BJU Int.* 2009: 105(9), 1276–1282.
- Chancellor M, Yehoshua A, Waweru C. Limitations of anticholinergic cycling in patients with overactive bladder (OAB) with urinary incontinence (UI): results from the CONsequences of Treatment Refractory Overactive bladder (CONTROL) study. *Int Urol Nephrol*, 2016: 48:1029–1036.
- Chappel C.R et al. Randomized double blind, active-controlled phase 3 study to asses 12-month safety and efficacy of mirabegron, a  $\beta_3$  – adrenoceptor agonist, in overactive bladder. *Eur Urol* 2013;63: 296-305.
- Compion G, Jackson J, Janes J. Reasons for switching antimuscarinic therapy: Results from a European cross-sectional survey of physicians, and patients with OAB. 27th Annual Congress of the European Association of Urology, 24-28 February 2012, Paris, France. Poster number 691. 2012.
- Coyne KS, Sexton CC, Irwin DE, Kopp ZS, Kelleher CJ, Milsom I. The impact of overactive bladder, incontinence and other lower urinary tract symptoms on quality of life, work productivity, sexuality and emotional well-being in men and women: results from the EPIC study. *BJU Int.* 2008 101(11):1388-95.
- Dansk Selskab for Almen Medicin. Klinisk vejledning for almen praksis. Udredning og behandling af nedre urinvejssymptomer hos mænd og kvinder. 2009. Available at: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/nyrer-og-urinveje/tilstande-og-sygdomme/urinblaesygdomme/overaktiv-blaere/> (accessed September 21 2016)
- Darkow T, Fontes CL, Williamson TE. Costs associated with the management of overactive bladder and related comorbidities. *Pharmacotherapy* 2005;25:511-519.
- Gray SH, Anderson ML, Dublin S et al. Cumulative Use of Strong Anticholinergics and Incident Dementia. A Prospective Cohort Study *JAMA Intern JAMA Intern Med.* 2015;175(9):1577.
- Haylen et al. An international urogynecological association (IUGA)/International Society of Incontinence (ICS) joint report on the terminology for female pelvic dysfunction. *Int Urogynecol J* 2010;21:5-26.
- Herschorn S, Barkin J, Castro-Diaz D, et al. Phase III, Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled, Multicentre Study to Assess the Efficacy and Safety of the  $\beta_3$  Adrenoceptor Agonist, Mirabegron, in Patients With Symptoms of Overactive Bladder. *Urology* 2013; 82: 313-20.
- IRF. OBS! på medicin med antikolinerg effekt. 2011. Available at: [http://www.irf.dk/dk/anmeldelser/studieanmeldelser/studieanmeldelser\\_arkiv/obs\\_paa\\_medicin\\_med\\_antikolinerg\\_effekt.htm](http://www.irf.dk/dk/anmeldelser/studieanmeldelser/studieanmeldelser_arkiv/obs_paa_medicin_med_antikolinerg_effekt.htm) (accessed September 21st 2016)
- IRF. Brostrøm S. Farmakologisk behandling af overaktiv blære – hvad skal jeg vælge?. 2012. Available at: [http://www.irf.dk/dk/publikationer/rationel\\_farmakoterapi/maanedsbld/2012/farmakologisk\\_behandling\\_af\\_overaktiv\\_blaere\\_hvad\\_skal\\_jeg\\_vaelge.htm](http://www.irf.dk/dk/publikationer/rationel_farmakoterapi/maanedsbld/2012/farmakologisk_behandling_af_overaktiv_blaere_hvad_skal_jeg_vaelge.htm) (accessed September 21 2016)
- Khullar V, Cambroner J, Angulo J, et al. (2013<sup>a</sup>). Efficacy and Tolerability of Mirabegron, a  $\beta_3$ -Adrenoceptor Agonist, in Patients with Overactive Bladder: Results from a Randomised European–Australian Phase 3 Trial. *Eur Uro* 2013; 63 283-95.
- Khullar V, Cambroner J, Angulo J, et al. (2013<sup>b</sup>). Efficacy of mirabegron in patients with and without prior antimuscarinic therapy for overactive bladder: a post hoc analysis of a randomized European-Australian Phase 3 trial. *BMJ Urology* 2013; 13:45. (<http://www.biomedcentral.com/1471-2490/13/45>)
- Khullar V, Amarenco G, Angulo J et al. Patient-Reported Outcomes With the  $\beta_3$ -Adrenoceptor Agonist Mirabegron in a Phase III Trial in Patients With Overactive Bladder. *Neurourology and Urodynamics*. 2016



Madhuvrata P, Cody JD, Ellis G, et al. Which anticholinergic drug for overactive bladder symptoms in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 1. Art. No.: CD005429. DOI: 10.1002/14651858.CD005429.pub2.

Maman K, Aballea S, Nazir J et al. Comparative Efficacy and Safety of Medical Treatments for the Management of Overactive Bladder: A Systematic Literature Review and Mixed Treatment Comparison. European Urology. 2014, 755-765.

Milsom I, Abrams P, Cardozo L et al. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence. BJU Int 2001, 87, 760±766.

Nazir J, Berling M, McCrean C et al. Estimating the economic and clinical benefits of mirabegron versus antimuscarinics for the treatment of overactive bladder in the United Kingdom. Poster presented at ISPOR 2016, October 31-November 2, Vienna, Austria.

Nitti VW, Auerbach S, Martin N, Calhoun A, Lee M, Herschorn S. Results of a randomized phase III trial of mirabegron in patients with overactive bladder. J Urol 2013;189(4):1388-95

Nitti v, Roven E, Franks B. Persistence With Mirabegron Versus Tolterodine in Patients With Overactive Bladder. Am J Pharm Benefits. 2016;8(2):e25-e33

Ogihara et al. Persistence with mirabegron in patients with overactive bladder: a comparative study of mirabegron and antimuscarinics. (Abstract 576). ICS 2014, 44th Annual Meeting of the International Continence Society (ICS), October 20-24, 2014, Rio de Janeiro, Brazil

Pavesi M, Devlin, Hakimi Z et al. Understanding the effects on HR-QoL of treatment for overactive bladder: a detailed analysis of EQ-5D clinical trial data for mirabegron. Journal of Medical Economics 2013; 7(16): 866–876.

Risacher SL, McDonald BC, Tallman EF, et al. Association Between Anticholinergic Medication Use and Cognition, Brain Metabolism, and Brain Atrophy in Cognitively Normal Older Adults. JAMA Neurol. 2016;73(6):721-32

Robinson D, Thiagamorthy G, Cardozo A L. drug safety evaluation of mirabegron in the management of overactive bladder. Expert opinion on drug safety, 2016 5(15), 689–696.

SmPC. Betmiga 25-50 mg. Denmark Updated 31.03.2016

Sundhedsstyrelsen. National klinisk retningslinje for urininkontinens hos kvinder. 2016. Available at: <https://sundhedsstyrelsen.dk/da/udgivelser/2016/~media/8064FA387FA447CBAE2B945FA280C9E2.ashx> (accessed September 23rd 2016)

Viberg Jepsen et al. Lægehåndbogen. Overaktiv blære Sidst fagligt opdateret 23.05.2016. Available at: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/nyrer-og-urinveje/tilstande-og-sygdomme/urinblaesygdomme/overaktiv-blaere/> (accessed September 21 2016)

Wagg A, Nitti V, Kelleher C et al. (2016a) Oral pharmacotherapy for overactive bladder in older patients: mirabegron as a potential alternative to antimuscarinics. Current Medical Research and Opinion. 2016 Doi: 10.1185/03007995.2016.1149806

Wagg A. Persistence with medication and overactive bladder: an ongoing challenge. (2016b) Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research, 2016, 4(16); 475-481.

Wagg et al. Persistence and adherence with the new  $\beta$ -3 receptor agonist, mirabegron, versus antimuscarinics in overactive bladder: Early experience in Canada. Can Urol Assoc J 2015; 9 ; 343-350.

Yeaw J, Benner J, Walt J, et al. Comparing Adherence and Persistence Across 6 Chronic Medication Classes. J Manag Care Pharm. 2009;15(9):728-40

Til Medicintilskudsnet

Hermed fremsendes baggrundsmateriale for den af Klinisk Farmakologisk Afdeling, Medicinfunktionen, Bispebjerg og Frederiksberg Hospital, netop udarbejdede lægemiddelrekommandation for primærsektoren indenfor terapiområdet urologiske spasmolytika.

Det er Klinisk Farmakologisk Afdelings anbefaling, at man nøje overvejer, hvorvidt lægemidlerne i denne terapigruppe skal anvendes, idet deres effekt er meget begrænset. Samtidig kan behandlingen være forbundet med bivirkninger, som specielt hos ældre, kan være alvorlige (konfusion, svimmelhed, somnolens, hypertension). Hvis man ønsker at behandle med disse lægemidler, skal en korrekt diagnose af overaktiv blæresyndrom være stillet og non-farmakologiske tiltag iværksat forud for behandlingsstart.

Klinisk Farmakologisk Afdeling anbefaler anvendelse af billigste præparat, **tolterodin**, idet præparaterne i gruppen har sammenlignelig effekt og der ikke er nok fordele på bivirknings- og sikkerhedssiden ved anvendelse af de dyrere præparater. Tolterodin har en fordelagtig bivirknings- og sikkerhedsprofil på en række områder, idet interaktionspotentialet er lille og CNS-bivirkninger sjældne. Mundtørhed forekommer med nogenlunde samme frekvens som ved behandling med de øvrige anticholinerge lægemidler, men hyppigere end ved behandling med mirabegron. Dette berettiger dog ikke anvendelse af det ca. 6 gange dyrere mirabegron som førstevalg i almen praksis. Mirabegron bør tidligst anvendes som andetvalg.

For uddybende oplysninger se venligst vedhæftede materiale.

Med venlig hilsen

Læge Jon Andersen og læge Louise Størling Hedegaard

Klinisk Farmakologisk Afdeling, Medicinfunktionen

Bispebjerg og Frederiksberg Hospital, Bygning 51, 1. sal

Bispebjerg Bakke 23

2400 København N

Bispebjerg og Frederiksberg Hospital  
Klinisk Farmakologisk Afdeling

# Farmakologisk behandling af overaktiv blæresyndrom

REGION

Klinisk Farmakologisk Afdeling, Bispebjerg og Frederiksberg Hospital

# INDHOLD

1	Formål og baggrund .....	2
1.1	Formål.....	2
1.2	Baggrund .....	2
2	Oversigt over lægemidlerne.....	3
3	Effekt.....	5
3.1	Anticholinergika .....	5
3.2	Mirabegron (Betmiga) .....	6
3.3	Mirabegron vs. tolterodin.....	6
3.4	Del-konklusion, effekt .....	7
4	Bivirkninger .....	7
4.1	Anticholinergika .....	7
4.2	Mirabegron (Betmiga) .....	9
4.3	QT-interval.....	9
5	Effekt og bivirkninger .....	10
5.1	Anticholinergika .....	10
6	Interaktioner .....	11
7	Kønsforskelle.....	11
7.1	Anticholinergika .....	11
7.2	Mirabegron .....	11
8	Pris.....	12
9	Diskussion.....	13
10	Konklusion.....	14
11	Referencer.....	15

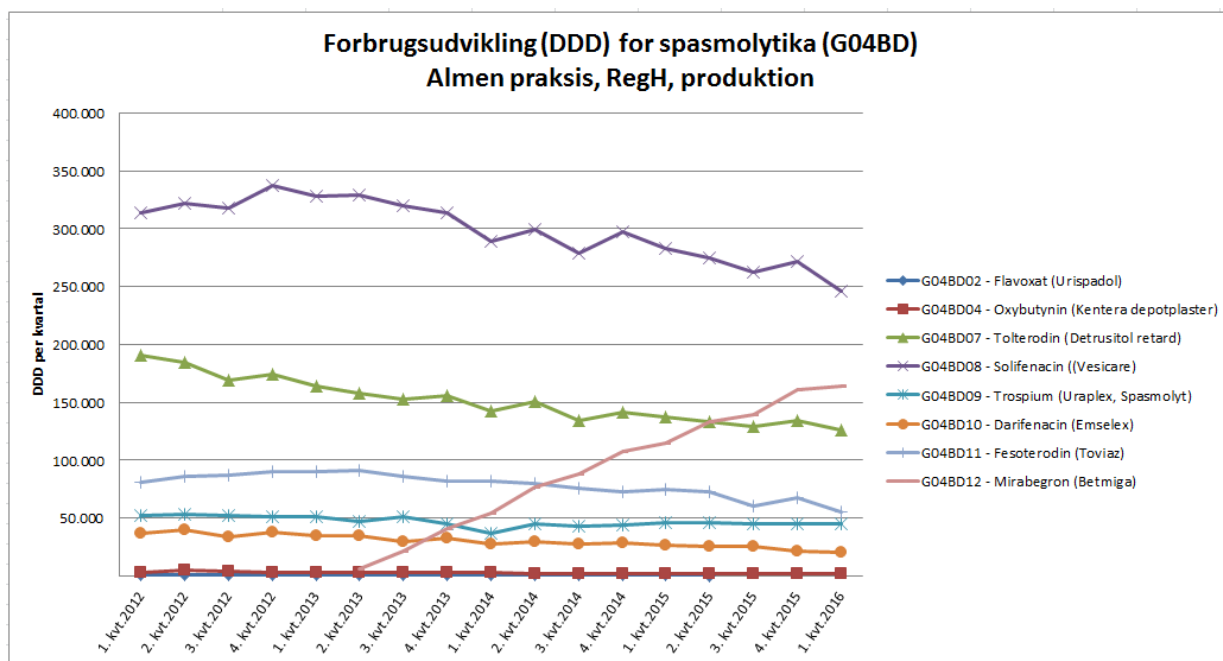
# 1 FORMÅL OG BAGGRUND

## 1.1 FORMÅL

At fastlægge den mest rationelle farmakologiske behandlingsstrategi ved behandling af overaktiv blæresyndrom.

## 1.2 BAGGRUND

På det danske marked findes aktuelt 8 lægemidler godkendt til indikationerne urgency-inkontinens, hyppig vandladning og imperiøs vandladningstrang hos patienter med overaktiv blære: tolterodin, trospiumchlorid, solifenacin, fesoterodin, darifenacin, oxybutynin og mirabegron. Indtil for få år siden fandtes kun anticholinergika til disse indikationer, men i slutningen af 2012 markedsførtes mirabegron (Betmiga), som er en  $\beta_3$ -adrenoceptor-agonist og siden er solgt af denne steget kvartal for kvartal (Figur 1).



**Figur 1** *Udvikling i forbruget i primærsektoren i Region Hovedstaden af lægemidler til indikationen overaktiv blæresyndrom 2012-2016*

Betmiga er væsentligt dyrere end det billigste anticholinergikum og en stigende anvendelse af dette præparat frem for billigere alternativer kan kun forsvares, såfremt det har en bedre effekt og/eller færre – eller mere tolerable – bivirkninger.

Klinisk Farmakologisk Afdeling har derfor med udgangspunkt i en litteraturgennemgang forsøgt at afdække effekten og bivirkningsprofilerne for de forskellige lægemidler og slutteligt udledt en anbefaling til rationel anvendelse af denne gruppe af lægemidler.

Nedenfor findes en oversigt over lægemidlerne (

**Tabel 1** *Oversigt over lægemidler godkendt til behandling af urgency-inkontinens, hyppig vandladning og imperiøs vandladningstrang hos patienter med overaktiv blære.*

: hyppigste bivirkninger, pris, fordele og ulemper) og dernæst en gennemgang af lægemidlernes effekt, bivirkninger og interaktioner, resulterende i den anbefalede farmakologiske behandlingsstrategi.

## 2 OVERSIGT OVER LÆGEMIDLERNE

Præparat og type	Hyppigste bivirkninger (se afsnit 4)	Anbefalet dosis og pris for 1 døgn behandling (10/11 2016) (1-8)	Fordele	Ulemper
<b>Tolterodin</b> (Detrusitol Retard) Antikolinergikum	<b>Mundtørhed</b> (1): 23,4 % (placebo: 7,7 %) <b>Svimmelhed</b> (9): 0-5 %	4 mg: 1,81 kr.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Lav pris (2)</li> <li>- Minimalt interaktionspotentiale</li> <li>- CNS-bivirkninger sjældne (10-12)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dosisreduktion hos lever- og nyresyge (1)</li> <li>- Mundtørhed</li> </ul>
<b>Trospiumchlorid</b> (Uraplex) Antikolinergikum	<b>Mundtørhed</b> (13,14): 20-33% (placebo 6,5 %) <b>Obstipation</b> (13,14): 7-9,5 % (placebo: 3,8 %)	2x20 mg: 4,76 kr.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Lav pris (2)</li> <li>- Minimalt interaktionspotentiale</li> <li>- CNS-bivirkninger sjældne (11,15)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ikke-depot formulering ⇒ to daglige doseringer og depot foretrækkes frem for ikke-depot (16)</li> <li>- Dosisreduktion ved GFR &lt; 30 ml/min.</li> <li>- Op mod 1/3 oplever mundtørhed som bivirkning</li> </ul>
<b>Trospiumchlorid depot</b> (Spasmo-lyt Depot) Antikolinergikum	<b>Mundtørhed</b> (15): 8,7-12,9 % (placebo: 4,6 %) <b>Obstipation</b> (15): 4,6-9,4 % (placebo: 1,8 %)	60 mg: 10,63 kr.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Minimalt interaktionspotentiale</li> <li>- CNS-bivirkninger sjældne (11,15)</li> <li>- Mundtørhed mindre sandsynlig som bivirkning sammenlignet med ikke-depot formuleringen af trospiumchlorid (13-15)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Høj pris</li> <li>- Anbefales ikke til patienter med nedsat nyrefunktion (3).</li> </ul>
<b>Solifenacin</b> (Vesicare) Antikolinergikum	<b>Mundtørhed</b> (4): 5 mg dgl: 11 % 10 mg dgl.: 22 % Placebo: 4 %	5 mg: 9,99 kr. el. 10 mg: 11,06 kr.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dosistitrering (ca. halvdelen af patienterne kan efter 2-4 ugers behandling fordoble dosis og opnå bedre effekt, men også markant flere bivirkninger (12))</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Høj pris (2)</li> <li>- Dosisreduktion ved GFR &lt; 30 ml/min (4)</li> <li>- Dosisreduktion ved moderat nedsat leverfunktion (4)</li> <li>- Interaktionspotentiale Mundtørhed</li> </ul>
<b>Fesoterodin</b> (Toviaz) Muskarinreceptor-antagonist	<b>Mundtørhed</b> (8): 28,8 % (placebo: 8,5 %)	4 mg: 10,70 kr. el. 8 mg: 13,67 kr.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dosistitrering (ca. halvdelen af patienterne kan efter 2-4 ugers behandling fordoble dosis og opnå bedre effekt, men også markant flere bivirkninger (12))</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Høj pris (2)</li> <li>- Dosisreduktion ved nedsat nyre- og leverfunktion (8)</li> <li>- Interaktionspotentiale</li> <li>- Mundtørhed</li> </ul>

<b>Darifenacin</b> (Emselex) Selektiv muskarin M <sub>3</sub> receptor-antagonist	<b>Mundtørhed</b> (5): 7,5 mg dgl: 20,2 % 15 mg dgl: 35 % (placebo: 9 %) <b>Obstipation</b> (5): 7,5 mg dgl: 14,8 % 15 mg dgl.: 21 % for (placebo 5,4 % - 7,9 %)	7,5 mg: 9,12 kr. el. 15 mg: 11,05 kr.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dosistitrering (ca. halvdelen af patienterne kan efter 2-4 ugers behandling fordoble dosis og opnå bedre effekt, men også markant flere bivirkninger (12))</li> <li>- CNS-bivirkninger sjældne (M<sub>3</sub>-selektiv) (12)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Obstipation ses hyppigere som bivirkning end ved anvendelse af øvrige præparater (M<sub>3</sub>-selektiv)</li> <li>- Interaktionspotentiale</li> <li>- Dosisreduktion ved moderat nedsat leverfunktion, kontraindiceret ved svært nedsat leverfunktion (5)</li> <li>- Høj pris (2)</li> </ul>
<b>Oxybutynin</b> (Kentera (plaster)) Antikolinergikum	<b>Reaktioner på applikationsstedet</b> (6): 23,1 % <b>Mundtørhed</b> (6): 8,6 %	1 plaster 2 gange ugentligt: 17,09 kr./dag	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mundtørhed og obstipation på placeboniveau (12)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Plaster (nedsat patientsikkerhed, reaktioner på applikationsstedet)</li> <li>- CNS-bivirkninger</li> <li>- Høj pris (2)</li> </ul>
<b>Mirabegron</b> (Betmiga) Selektiv β <sub>3</sub> -adrenoceptor-agonist	<b>Alm. (1-10 %):</b> Diarre, kvalme, obstipation, takykardi (1,2 %) (7), hovedpine, svimmelhed, UVI (2,9 %) (7)	50 mg: 12,09 kr.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mundtørhed på placeboniveau (17)</li> <li>- Anden virkningsmekanisme end øvrige</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Supp. overvågning (18): Kan give BT-stigning. BT bør måles inden opstart af behandling og monitoreres jævnligt.</li> <li>- Dosisreduktion ved GFR&lt;30 ml/min.</li> <li>- Interaktionspotentiale</li> <li>- Bør ikke anvendes hos patienter med svært nedsat leverfunktion</li> <li>- Høj pris</li> <li>- Ingen langtidserfaring</li> <li>- (&gt; 1 år) ift. bivirkninger</li> </ul>

**Tabel 1** Oversigt over lægemidler godkendt til behandling af urgency-inkontinens, hyppig vandladning og imperiøs vandladningstrang hos patienter med overaktiv blære.



## 3 EFFEKT

Lægemidlerne vurderes oftest på to primære endepunkter:

1. Gennemsnitligt fald i antal af inkontinensepisoder pr. dag
2. Gennemsnitligt fald i antal af vandladninger pr. dag

Patienter med overaktiv blære er oftest også generet af den bydende vandladningstrang i sig selv, hvorfor dette effekt-mål (gennemsnitligt fald i antal af urgency-episoder) er medtaget, hvor muligt, i nedenstående gennemgang.

### 3.1 ANTICHOLINERGIKA

Nabi et al. (19) har lavet et systematisk review og en metaanalyse, hvor de sammenligner gruppen af anticholinerge lægemidler mod placebo. De finder samlet for gruppen (inkl. en del lægemidler, der ikke er markedsført i Danmark), at anticholinerge lægemidler i sammenligning med placebo medfører et fald i antallet af inkontinensepisoder på 0,51 pr. dag (95 % CI -0,66 til -0,37) og et fald i antallet af vandladninger på 0,68 pr. dag (95 % CI -0,84 til -0,52).

Chapple et al. (20) har gennemgået mere end 12.000 referencer og på baggrund af 73 RCTs foretaget en metaanalyse, som for hver af de anticholinerge lægemidler opgør effekten sammenlignet med placebo.

Det fremgår, at de i Danmark markedsførte lægemidler medfører (se

):

1. Et fald i antallet af inkontinensepisoder på mellem 0,4 (95 % CI -0,42 til -0,38) (Tolterodin 4mg/dag) og 1,08 pr. dag (95 % CI -1,52 til -0,64) (Fesoterodine 8mg/dag)
2. Et fald i antallet af vandladninger på mellem 0,54 (95 % CI -0,99 til -0,10) (Oxybutinin4mg/dag) og 1,3 pr. dag (95 % CI 1,56-1,04) (Solifinacin 10mg/dag).

3. Et fald i antallet af urgency-episoder på mellem 0,64 (95 % CI -1,16 til -0,12) (Tolterodin 4mg/dag) og 1,56 pr. dag (95 % CI -1,88 til -1,23) (Solifenacin 10mg/dag).

	Fesoterodine 4 mg/day vs placebo	Fesoterodine 8 mg/day vs placebo	Solifenacin 5 mg/ day vs placebo	Solifenacin 10 mg/day vs placebo	Tolterodine ER 4 mg/day vs placebo
Mean change in incontinence episodes/day	-0.81 -1.27 to -0.35 <i>p</i> < 0.01 410 (1)	-1.08 -1.52 to -0.64 <i>p</i> < 0.01 434 (1)	-0.77 -1.02 to -0.52 <i>p</i> < 0.01 1157 (2)	-0.81 -1.06 to -0.56 <i>p</i> < 0.01 1170 (2)	-0.4 -0.42 to -0.38 <i>p</i> < 0.01 3095 (5)
Mean change in micturitions/ day	-0.81 -1.27 to -0.35 <i>p</i> < 0.01 544 (1)	-0.93 -1.37 to -0.49 <i>p</i> < 0.01 555 (1)	-0.99 -1.23 to -0.75 <i>p</i> < 0.01 1803 (2)	-1.3 -1.56 to -1.04 <i>p</i> < 0.01 1789 (2)	-0.77 -0.96 to -0.58 <i>p</i> < 0.01 3223 (5)
Mean change in urgency episodes/day	-0.81 -1.35 to -0.27 <i>p</i> < 0.01 544 (1)	-1.29 -1.83 to -0.75 <i>p</i> < 0.01 555 (1)	-1.25 -1.57 to -0.93 <i>p</i> < 0.01 1786 (2)	-1.56 -1.88 to -1.23 <i>p</i> < 0.01 1771 (2)	-1.05 -1.37 to -0.73 <i>p</i> < 0.01 1416 (2)

**Tabel 2 Modificeret efter Chapple et al. (20). Effekt af de i Danmark markedsførte anticholinerge lægemidler sammenlignet med placebo (metaanalyseresultater).**

Trospiumchlorid (både immediate release og extended release) (13,14,21,22) og darifenacin (23) er vist at have sammenlignelig effekt med de øvrige anticholinergika.

### 3.2 MIRABEGRON (BETMIGA)

Betmiga er undersøgt i fire fase III studier forud for godkendelsen (17,24–26).

Khullar et al. (24) viser i et randomiseret, dobbeltblindet, placebo- og tolterodin-kontrolleret studie, at mirabegron 50 mg dgl. (anbefalet daglig dosis) i sammenligning med placebo medfører et fald i antallet af inkontinensepisoder på 0,4 pr. dag (95 % CI -0,72 til -0,09), et fald i antallet af vandladninger på 0,60 pr. dag (CI 95 % -0,90 til -0,29) og et fald i antallet af urgency-episoder på 0,60 pr. dag (CI 95 % -1,02 til -0,18).

De øvrige fase III studier viser tilsvarende resultater (17,25,26).

Wu et al. (27) har samlet alle tilgængelige data for mirabegron og viser, at mirabegron 50 mg dgl. i sammenligning med placebo medfører et fald i antallet af inkontinensepisoder på 0,53 pr. dag (95 % CI -0,66 til -0,40) og et fald i antallet af vandladninger på 0,59 pr. dag (CI 95 % -0,73 til -0,45; n = 1508).

### 3.3 MIRABEGRON VS. TOLTERODIN

Wu et al. (27) har tillige på baggrund af førnævnte fase III studier (17,24–26), hvor tolterodin indgår som aktiv komparator, men ikke er holdt op mod mirabegron head-to-head, sammenlignet tolterodin 4 mg dgl. med mirabegron 50 mg dgl.

De finder, at mirabegron medfører et ikke-signifikant fald i antallet af inkontinensepisoder på 0,23 pr. dag (95 % CI -0,50 til 0,03) og et ligeledes ikke-signifikant fald i antallet af vandladninger på 0,07 pr. dag (CI 95% -0,37 til 0,23) sammenlignet med tolterodin.

### 3.4 DEL-KONKLUSION, EFFEKT

Samlet må det konkluderes, at der er solid evidens for en virkning af både anticholinergika og mirabegron, men at effekten er meget beskedent.

I sammenligning med placebo reduceres antallet af:

- Inkontinensepisoder med ca. ½ pr. døgn
- Vandladninger med ca. 1 pr. døgn
- Urgency-episoder med under 1 pr. døgn.

Der er ikke klinisk relevant forskel i effekt indenfor gruppen af anticholinerge lægemidler, og mirabegron har ikke bedre effekt end de anticholinerge lægemidler.

## 4 BIVIRKNINGER

### 4.1 ANTICHOLINERGIKA

De mest almindelige bivirkninger ved lægemidlerne er mundtørhed, akkommodationsforstyrrelser, obstipation og - specielt og - specielt hos ældre - konfusion (

**Tabel 1 Oversigt over lægemidler godkendt til behandling af urgency-inkontinens, hyppig vandladning og imperiøs vandladningstrang hos patienter med overaktiv blære.**

og ). Varierende grader af mundtørhed ses hos helt op til en tredjedel (15).

Bivirkningerne er dosisafhængige og det lader til, at dosistitrering mindsker risikoen for udvikling af bivirkninger (12). Bivirkningerne er reversible ved seponering af behandlingen. Depotformuleringer foretrækkes frem for immediate release, da de giver færre bivirkninger (16).

Bivirkningsprofilen varierer i øvrigt indenfor gruppen:

1. Darifenacin (M<sub>3</sub>-receptor-selektiv) giver hyppigere gastrointestinale bivirkninger
2. Tolterodin, trospiumchlorid og darifenacin har lavere forekomst af CNS-bivirkninger (konfusion, svimmelhed, somnolens), da stofferne er vandopløselige og derfor vanskeligt krydser den intakte blodhjernebarriere. Desuden er darifenacin M<sub>3</sub>-receptor-selektiv og i CNS findes primært M<sub>1</sub>-receptorer (10–12,15)
3. Oxybutynin plaster er vist at give mundtørhed og obstipation på placebo-niveau, men plasteret tolereres dårligt pga. gener på applikationsstedet

Ældre, demente og patienter med andre sygdomme i CNS vil være mere tilbøjelige til at udvikle CNS-bivirkninger og anticholinerge lægemidler bør anvendes med stor forsigtighed – hvis overhovedet - hos disse patienter.

**Table IV.** Incidence of dry mouth, constipation, headache and blurred vision in 12-week, randomized, controlled trials with extended-release (ER) or once-daily (qd) formulations of anticholinergic agents<sup>a</sup>

Formulation	Patients in treatment group (n)	Dry mouth (%)	Constipation (%)	Headache (%)	Blurred vision (%)	Discontinuation (%)
Placebo (31 studies) <sup>[67,70-74,100-124]</sup>						
range	57–1216	1.7–9.8	1.0–9	1–6.6	0–2.6	0.8–9
median	283	5.7	3	3.7	1.7	4
Oxybutynin 10 mg qd (6 studies) <sup>[69,75,125-128]</sup>						
range	124–576	27.5–32.2	5.2–8.6	4.4–9.2	2.6 <sup>b</sup>	3.9–9.9
median	211	28.8	6.6	6.4	2.6 <sup>b</sup>	6.2
Oxybutynin TDS 3.9 mg/day biw (3 studies) <sup>[106-108]</sup>						
range	121–241	4.1–9.6	0.8–3.3	NR	0–1.2	10.2–11.2
median	125	7.0	2.1	NR	0.6	10.7
Oxybutynin topical gel 1 g qd (1 study) <sup>[124]</sup>						
	389	6.9	1.3	1.5	NR	4.9
Tolterodine ER 4 mg qd (16 studies) <sup>[67,69-75,105,108,111,113,114,125,128,129]</sup>						
range	77–599	7.3–36.9	2.0–10.2	1.0–8.3	0–2.4	1.0–6.8
median	290	22.3	5.7	5.5	1.3	4.8
Darifenacin (5 studies) <sup>[103,110,112,120,123]</sup>						
7.5 mg qd						
range	97–337	18.8–21.0	14.4–19.0	0–4.5	NR	1.0–1.5
median	229	20.2	14.8	0.9	NR	1.3
15 mg qd						
range	110–334	29.0–35.3	13.9–24.0	0–6.1	NR	2.6–9.1
median	165	31.2	19.6	4.3	NR	6.5
Solifenacin (10 studies) <sup>[100-102,104,116,119,121,122,129,130]</sup>						
5 mg qd						
range	238–578	7.7–27.6	3.7–10.6	NR	0.3–4.5	1.3–5.1
median	297	10.9	5.3	NR	3.6	2.8
10 mg qd						
range	264–1233	21.3–34.1	7.8–18.9	NR	4.0–5.6	2.6–9.3
median	406	27.4	13.2	NR	4.8	6.8
Trospium chloride 60 mg qd (2 studies) <sup>[109,118]</sup>						
range	284–298	8.7–12.9	7.5–9.4	1.0–1.8	1.0 <sup>b</sup>	4.0–6.4
median	291	10.8	8.5	1.4	1.0 <sup>b</sup>	5.2
Fesoterodine (4 studies) <sup>[70,105,115,117]</sup>						
4 mg qd						
range	272–554	19–21.7	3.3–5	4–4.4	NR	2.6–6
median	277	19	4	4	NR	3.95
8 mg qd						
range	279–566	33.8–36	4.5–8	2.4–3	NR	4.9–9
median	287	34.4	5.25	3	NR	6.1

a Open-label studies without comparators are not included; neither are studies of <12 weeks' duration.

b Only one study reported the incidence of blurred vision.

biw = twice weekly; NR = not reported; TDS = transdermal delivery system.

**Tabel 3** Oversigt over hyppigheden af mundtørhed, obstipation, hovedpine og sløret syn ved behandling med anticholinerge lægemidler (9).

## 4.2 MIRABEGRON (BETMIGA)

De mest almindelige bivirkninger ved mirabegron er diarre, kvalme, obstipation, takykardi, hovedpine, svimmelhed og UVI svimmelhed og UVI (7)(

**Tabel 1 Oversigt over lægemidler godkendt til behandling af urgency-inkontinens, hyppig vandladning og imperiøs vandladningstrang hos patienter med overaktiv blære.**

). Hyppigst ses takykardi og UVI (7).

Mirabegron er underlagt supplerende overvågning grundet tilfælde med alvorlig hypertension hos patienter i behandling med mirabegron. Mirabegron må derfor ikke anvendes til patienter med ukontrolleret højt blodtryk (7,18). Blodtrykket skal endvidere måles før start af behandling med mirabegron og monitoreres jævnlige (7).

Mirabegron (50 mg) er vist i tre 12-ugers dobbeltblindede placebokontrollerede fase III-studier hos patienter med en gennemsnitsalder på 59 år at forårsage en øget gennemsnitlig stigning i forhold til placebo på ca. 1 slag pr. minut for hjertefrekvensen og ca. 1 mmHg eller derunder for det systoliske blodtryk/diastoliske blodtryk (7).

Mirabegron har mundtørhed på placeboniveau (24) og i sammenligning med tolterodin er det vist, at 8,6 % af patienterne i tolterodin-gruppen og 2,8 % i mirabegron-gruppen angav mundtørhed som bivirkning (17). Øvrige bivirkninger ved mirabegron- og tolterodin-behandling var sammenlignelige i frekvens (17).

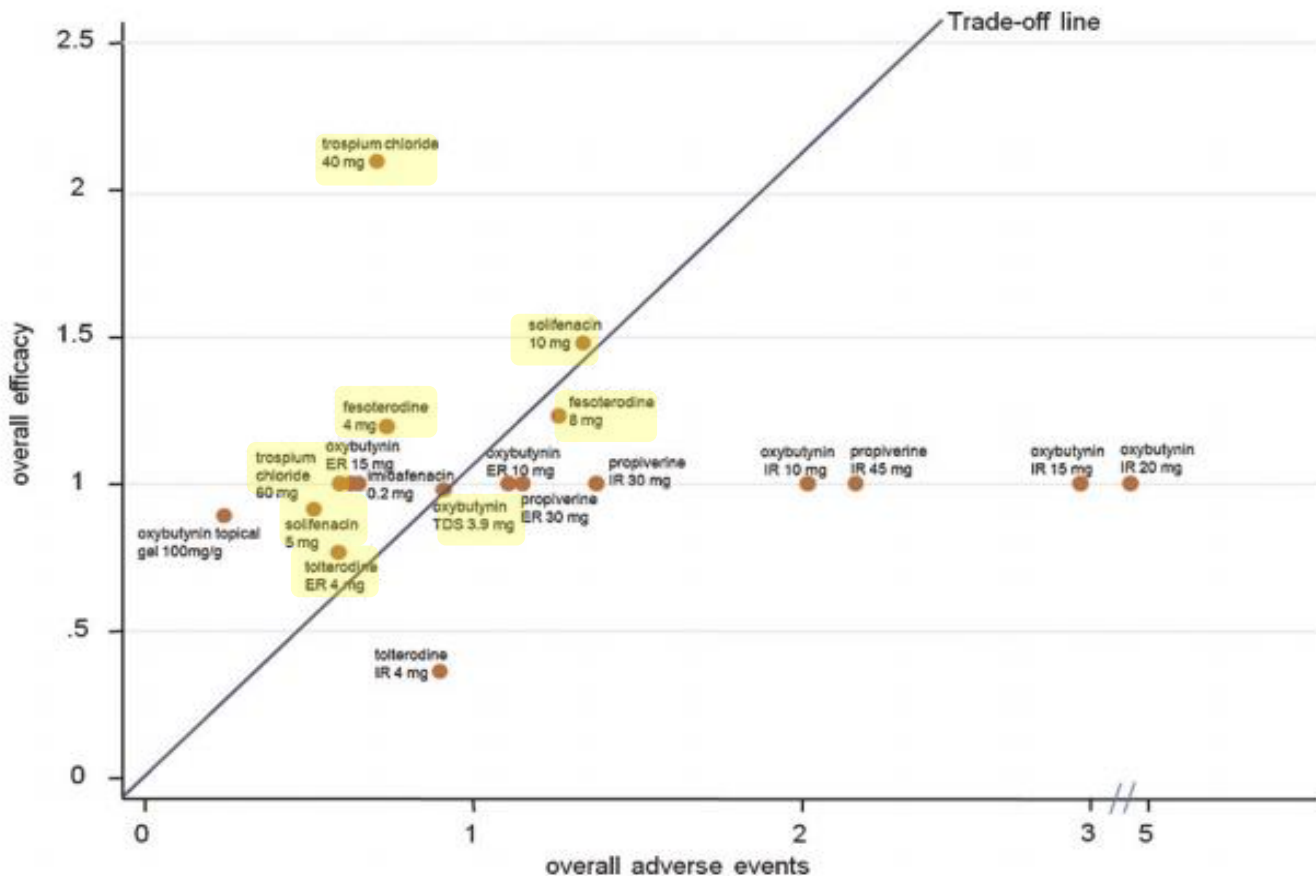
## 4.3 QT-INTERVAL

Hverken de anticholinerge lægemidler eller mirabegron har i kliniske studier ved anvendelse af terapeutiske doser været vist at forårsage klinisk relevant QT-forlængelse (1,3,5-8).

## 5 EFFEKT OG BIVIRKNINGER

### 5.1 ANTICHOLINERGIKA

Buser et al. (28) har i 2012 forsøgt at afklare, hvilket anticholinergikum, der samlet set har den bedste profil, når effekt sammenholdes med bivirkninger. De har på baggrund af metaanalyser rangordnet alle markedsførte og ikke-markedsførte anticholinerge lægemidler efter effekt og bivirkninger og slutteligt lavet et diagram, hvor de har placeret lægemidlerne i forhold til en trade-off linje, se Figur 2.



**Figur 2 Trade-off between efficacy and adverse events of clinically relevant dosages of antimuscarinics. IR = immediate release; ER = extended release; TDS = transdermal system (28) NB! Gule markeringer ved de i Danmark markedsførte præparater.**

Man bemærker, at trospiumchlorid i den alm. formulering placerer sig meget favorabelt, men forfatterne adresserer dette i diskussionen, idet det strider mod den kliniske erfaring med præparatet og man overvejer, om det skyldes en overrepræsentation af patienter med neurogen detrusor-overaktivitet i de studier, der har undersøgt effekten af trospiumchlorid immediate release (28).

Der ses en klar sammenhæng mellem dosisøgning og effekt, men samtidig stiger bivirkningsfrekvensen også. Tolterodin 4 mg, solifenacin 5 mg, trospiumchlorid 60 mg og fesoterodin 4 mg ligger nogenlunde ens på bivirkningssiden, men effekten ses stigende fra tolterodin til fesoterodin.

Buser et al. (28) har ikke vægtet bivirkningerne i forhold til hinanden (f.eks. ville mundtørhed nok opfattes som en mildere bivirkning end CNS-bivirkninger (svimmelhed, konfusion, somnolens)) og de har heller ikke inddraget det økonomiske perspektiv i analysen, hvorfor resultatet ikke kan appliceres direkte til at besvare formålet med nærværende analyse.

## 6 INTERAKTIONER

Samtidig administration af lægemidler, som også har anticholinerge egenskaber (f.eks. tricykliske antidepressiva, demensmidler, antipsykotika og visse antiparkinsonmidler), bør overvejes nøje, da dette kan medføre mere udtalte terapeutiske virkninger og bivirkninger (f.eks. forstoppelse, mundtørhed, urinretention, dødsighed, konfusion).

Specielt hos ældre bør man være opmærksom på det samlede anticholinerge "load" fra patientens medikamina.

Anticholinergika kan nedsætte virkningen af lægemidler, der stimulerer motiliteten af mavetarmkanalen, f.eks. metoclopramid.

Fraset trospiumchlorid, som primært udskilles uomdannet renalt, har alle lægemidlerne interaktionspotentiale. Tolterodin, som metaboliseres via CYP2D6, har dog kun interaktionspotentiale hos de ca. 7 % af befolkningen, som er CYP2D6 poor metabolizers.

## 7 KØNSFORSKELLE

Flere studier har undersøgt, hvorvidt der er forskel i effekten af lægemidler til behandling af overaktiv blære hos hhv. mænd og kvinder. Den typiske kønsfordeling i studierne er ca. 75-80 % kvinder. Forbruget i Danmark fordeler sig på 65 % kvinder og 35 % mænd.

### 7.1 ANTICHOLINERGIKA

Flere studier har vist, at der ikke er klinisk relevant forskel i effekten af anticholinerge lægemidler på overaktiv blære-symptomer hos mænd og kvinder (29-32).

### 7.2 MIRABEGRON

Det har ikke været muligt at finde studier, som har undersøgt, hvorvidt der er kønsforskelle i effekten af mirabegron.



## 8 PRIS

Pris for et døgn's behandling pr. 10/11 2016 fremgår af Tabel 4.

Præparat	Pris for 1 døgn's behandling (10/11 2016) (2)
<b>Tolterodin (Detrusitol Retard)</b>	4 mg: 1,81 kr.
<b>Trospiumchlorid (Uraplex)</b>	2x20 mg: 4,76 kr.
<b>Trospiumchlorid depot (Spasmo-lyt Depot)</b>	60 mg: 10,63 kr.
<b>Solifenacin (Vesicare)</b>	5 mg: 9,99 kr. 10 mg: 11,06 kr.
<b>Fesoterodin (Toviaz)</b>	4 mg: 10,70 kr. 8 mg: 13,67 kr.
<b>Darifenacin (Emselex)</b>	7,5 mg: 9,12 kr. 15 mg: 11,05 kr.
<b>Oxybutynin (Kentera)</b>	1 plaster 2 gange ugentligt: 17,09 kr./dag
<b>Mirabegron (Betmiga)</b>	50 mg: 12,09 kr.

**Tabel 4 Pris for et døgn's behandling**

Det bemærkes, at nogle præparater findes i to styrker (solifenacin, fesoterodin og darifenacin). Man kan ikke dele tabletterne, da det er depottabletter og man kan derfor ikke nedbringe prisen pr. dag ved at udskrive den høje dosis og dele tabletten i to.

Der er generelt tilskud til alle præparater (Medicintilskudnævnet revurderer gruppen i vinterhalvåret 2016/2017 ([link](#))).

Det forventes ikke, at der kommer yderligere generisk konkurrence før tidligst i 2019 (solifenacin), hvorfor priserne forventes at være nogenlunde stabile over de næste år.

## 9 DISKUSSION

Formålet med denne gennemgang af den farmakologiske behandling til overaktiv blæresyndrom er at fastlægge den mest rationelle farmakologiske behandlingsstrategi. Det rationelle valg afvejer effekt i forhold til bivirkninger, patientsikkerhed og pris.

Effekten af både anticholinergika og mirabegron til behandling af overaktiv blæresyndrom er veldokumenteret, men beskeden; i sammenligning med placebo reduceres antallet af inkontinensepisoder med ca. ½ pr. døgn, antallet af vandladninger med 1 pr. dag og antallet af urgency-episoder med under 1 pr. døgn. Der er ikke klinisk relevant forskel i effekt indenfor gruppen af anticholinerge lægemidler og mirabegron har ikke bedre effekt end de anticholinerge lægemidler. Det rationelle valg kan derfor afhænge af bivirkningsprofil, patientsikkerhed og pris.

### **Bivirkninger**

De anticholinerge lægemidler har i sagens natur anticholinerge bivirkninger, hvilket mirabegron ikke har. Mirabegron har til gengæld supplerende overvågning grundet tilfælde med svær hypertension og der er endnu ikke langtidserfaring med anvendelsen af mirabegron.

Mundtørhed i varierende grad ses hos op mod en tredjedel af patienter behandlet med de anticholinerge lægemidler, men der er forskel indenfor gruppen af anticholinerge lægemidler i forekomsten af mundtørhed som bivirkning.

Risikoen for CNS-bivirkninger ved de anticholinerge lægemidler kan mindskes ved anvendelse af de hydrofile lægemidler indenfor gruppen af anticholinergika (tolterodin, darifenacin og trospiumchlorid). Darifenacin har dog en højere forekomst af gastrointestinale bivirkninger, herunder obstipation, som typisk vil forværre vandladningsproblemerne.

### **Patientsikkerhed**

Fraset trospiumchlorid, som primært udskilles uomdannet renalt, har alle lægemidlerne interaktionspotentiale. Tolterodin, som metaboliseres via CYP2D6, har dog kun interaktionspotentiale hos de ca. 7 % af befolkningen, som er CYP2D6 poor metabolizers.

Tidligere anbefalede man oxybutynin plaster (12), hvis patienten var meget generet af mundtørhed ved behandling med en oral formulering af et anticholinergikum, da oxybutynin er vist at have mundtørhed på placeboniveau. Anvendelse af medicinske plastre er generelt forbundet med reduceret patientsikkerhed (34) og oxybutynin plaster tolereres dårligt grundet gener på applikationsstedet.

Generelt foretrækkes én daglig dosering fremfor flere.

### **Pris**

De anticholinerge lægemidler er udsat for generisk konkurrence, hvilket betyder, at et døgn behandling koster 1/6 ved anvendelse af det billigste præparat (tolterodin) frem for de dyreste præparater (Tabel 4).

### **Præparatgennemgang**

Tolterodin er altså det billigste præparat, effekten er sammenlignelig med de øvrige anticholinerge lægemidler og mirabegron, mundtørhed ses i varierende grad hos ca. ¼, CNS-bivirkninger er sjældne og stoffet har et meget lille interaktionspotentiale.

Trospiumchlorid i den almindelige formulering er næst billigste præparat, men skal doseres to gange dagligt og da det ikke er en depotformulering, er bivirkningsfrekvens generelt set højere; specielt mundtørhed forekommer meget hyppigt.

Solifenacin, fesoterodin, darifenacin og mirabegron ligger prismæssigt relativt ens i den høje ende (Tabel 4). I og med mirabegron ikke har anticholinerge bivirkninger, fremstår dette stof som det mest attraktive blandt disse fire, dog med forbehold for den beskedne postmarketing erfaring med stoffet og med forbehold for den supplerende overvågning stoffet er underlagt grundet episoder med svær hypertension.

## 10 KONKLUSION

### **1. valg: Tolterodin (fx Detrusitol Retard)**

Afprøv 4-8 uger og vurdér effekt og bivirkninger.

Seponér, hvis patienten har uacceptable bivirkninger eller utilstrækkelig effekt.

### **2. valg: Mirabegron (Betmiga)**

Afprøv 4-8 uger og vurdér effekt og bivirkninger.

Seponér og overvej henvisning til urologisk udredning, hvis patienten har uacceptable bivirkninger eller utilstrækkelig effekt.

Det konkluderes, at effekten af lægemidler til behandling af overaktiv blæresyndrom er meget beskeden.

Det anbefales derfor nøje at overveje fordele og ulemper ved behandlingen, og hvorvidt patienten overhovedet skal startes i farmakologisk behandling.

Såfremt farmakologisk behandling ønskes, anbefales anvendelse af det billigste præparat, tolterodin, idet dette præparat har den samlet set bedste profil, når effekt, bivirkninger, pris og patientsikkerhed afvejes.

Den fulde effekt af behandling med både anticholinergika og mirabegron ses efter ca. 4-8 uger, hvorfor man bør vente 4-8 uger før effekt og bivirkninger vurderes.

Er der utilstrækkelig effekt og/eller uacceptable bivirkninger, seponeres behandlingen, og såfremt der fortsat er behandlingsindikation og -ønske, forsøges præparatskift til 2. valget, mirabegron.

Mirabegron anbefales som 2. valg, idet det har en bedre bivirkningsprofil end de anticholinerge lægemidler. Den bedre bivirkningsprofil kan dog ikke retfærdiggøre, at præparatet er ca. 6 gange dyrere end det billigste anticholinerge præparat og derfor bør tolterodin afprøves forud for mirabegron.

Er der ikke opnået effekt, eller er der uacceptable bivirkninger efter afprøvning af begge foreslåede præparater, henvises patienten til urologisk afdeling.

# 11 REFERENCER

1. Detrusitol Retard. Summary of Product Characteristics. Danish Medicines Agency (Cited 2016-07-06) [http:// www.produktresume.dk](http://www.produktresume.dk).
2. Forside - [www.medicinpriser.dk](http://www.medicinpriser.dk) [Internet]. [cited 2016 Jul 7]. Available from: <http://www.medicinpriser.dk/Default.aspx>
3. Spasmo-Lyt Depot. Summary of Product Characteristics. Danish Medicines Agency (Cited 2016-07-06) [http:// www.produktresume.dk](http://www.produktresume.dk).
4. Vesicare. Summary of Product Characteristics. Danish Medicines Agency (Cited 2016-07-06) [http:// www.produktresume.dk](http://www.produktresume.dk).
5. Emselex. Summary of Product Characteristics. The European Medicines Agency (Cited 2016-07-06) <http://www.ema.europa.eu/htms/human/epar/eparintro.htm>.
6. Kentera. Summary of Product Characteristics. The European Medicines Agency (Cited 2016-07-06) <http://www.ema.europa.eu/htms/human/epar/eparintro.htm>.
7. Betmiga. Summary of Product Characteristics. The European Medicines Agency (Cited 2016-07-06) <http://www.ema.europa.eu/htms/human/epar/eparintro.htm>.
8. TOVIAZ. Summary of Product Characteristics. The European Medicines Agency (Cited 2016-07-06) <http://www.ema.europa.eu/htms/human/epar/eparintro.htm>.
9. Oefelein MG. Safety and tolerability profiles of anticholinergic agents used for the treatment of overactive bladder. *Drug Saf.* 2011 Sep 1;34(9):733–54.
10. Kim Brøsen, Ulf Simonsen, Jens P. Kampmann og Steffen Thirstrup. Basal og klinisk farmakologi. 5. udgave. Vol. 2014. København: FADL's forlag;
11. Todorova A, Vonderheid-Guth B, Dimpfel W. Effects of tolterodine, trospium chloride, and oxybutynin on the central nervous system. *J Clin Pharmacol.* 2001 Jun;41(6):636–44.
12. IRF. Farmakologisk behandling af overaktiv blære – hvad skal jeg vælge? [Internet]. [cited 2016 Jul 7]. Available from: [http://www.irf.dk/dk/publikationer/rationel\\_farmakoterapi/maanedsbld/2012/farmakologisk\\_behandling\\_af\\_overaktiv\\_blaere\\_\\_hvad\\_skal\\_jeg\\_vaelge.htm](http://www.irf.dk/dk/publikationer/rationel_farmakoterapi/maanedsbld/2012/farmakologisk_behandling_af_overaktiv_blaere__hvad_skal_jeg_vaelge.htm)
13. Halaska M, Ralph G, Wiedemann A, Primus G, Ballering-Brühl B, Höfner K, et al. Controlled, double-blind, multicentre clinical trial to investigate long-term tolerability and efficacy of trospium chloride in patients with detrusor instability. *World J Urol.* 2003 May;20(6):392–9.
14. Zinner N, Gittelman M, Harris R, Susset J, Kanelos A, Auerbach S, et al. Trospium chloride improves overactive bladder symptoms: a multicenter phase III trial. *J Urol.* 2004 Jun;171(6 Pt 1):2311–2315, quiz 2435.
15. Chapple C. New once-daily formulation for trospium in overactive bladder. *Int J Clin Pract.* 2010 Oct;64(11):1535–40.
16. Novara G, Galfano A, Secco S, D'Elia C, Cavalleri S, Ficarra V, et al. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials with antimuscarinic drugs for overactive bladder. *Eur Urol.* 2008 Oct;54(4):740–63.

17. Chapple CR, Kaplan SA, Mitcheson D, Klecka J, Cummings J, Drogendijk T, et al. Randomized double-blind, active-controlled phase 3 study to assess 12-month safety and efficacy of mirabegron, a  $\beta(3)$ -adrenoceptor agonist, in overactive bladder. *Eur Urol*. 2013 Feb;63(2):296–305.
18. List of medicinal products under additional monitoring [Internet]. The European Medicines Agency; Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2013/04/WC500142453.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/04/WC500142453.pdf)
19. Nabi G, Cody JD, Ellis G, Hay-Smith J, Herbison GP. Anticholinergic drugs versus placebo for overactive bladder syndrome in adults. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2006 [cited 2016 Jun 2]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003781.pub2/abstract>
20. Chapple CR, Khullar V, Gabriel Z, Muston D, Bitoun CE, Weinstein D. The effects of antimuscarinic treatments in overactive bladder: an update of a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*. 2008 Sep;54(3):543–62.
21. Staskin DR, Rosenberg MT, Sand PK, Zinner NR, Dmochowski RR. Trospium chloride once-daily extended release is effective and well tolerated for the treatment of overactive bladder syndrome: an integrated analysis of two randomised, phase III trials. *Int J Clin Pract*. 2009 Dec;63(12):1715–23.
22. Dmochowski RR, Sand PK, Zinner NR, Staskin DR. Trospium 60 mg once daily (QD) for overactive bladder syndrome: results from a placebo-controlled interventional study. *Urology*. 2008 Mar;71(3):449–54.
23. Foote J, Glavind K, Kralidis G, Wyndaele J-J. Treatment of overactive bladder in the older patient: pooled analysis of three phase III studies of darifenacin, an M3 selective receptor antagonist. *Eur Urol*. 2005 Sep;48(3):471–7.
24. Khullar V, Amarenco G, Angulo JC, Cambroner J, Høye K, Milsom I, et al. Efficacy and tolerability of mirabegron, a  $\beta(3)$ -adrenoceptor agonist, in patients with overactive bladder: results from a randomised European-Australian phase 3 trial. *Eur Urol*. 2013 Feb;63(2):283–95.
25. Nitti VW, Auerbach S, Martin N, Calhoun A, Lee M, Herschorn S. Results of a randomized phase III trial of mirabegron in patients with overactive bladder. *J Urol*. 2013 Apr;189(4):1388–95.
26. Herschorn S, Barkin J, Castro-Diaz D, Frankel JM, Espuna-Pons M, Gousse AE, et al. A phase III, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, multicentre study to assess the efficacy and safety of the  $\beta_3$  adrenoceptor agonist, mirabegron, in patients with symptoms of overactive bladder. *Urology*. 2013 Aug;82(2):313–20.
27. Wu T, Duan X, Cao C-X, Peng C-D, Bu S-Y, Wang K-J. The role of mirabegron in overactive bladder: a systematic review and meta-analysis. *Urol Int*. 2014;93(3):326–37.
28. Buser N, Ivic S, Kessler TM, Kessels AGH, Bachmann LM. Efficacy and adverse events of antimuscarinics for treating overactive bladder: network meta-analyses. *Eur Urol*. 2012 Dec;62(6):1040–60.
29. Witte LPW, PESCHERS U, Vogel M, J.M.C.H. de la ROSETTE J, Michel MMC. Does the Number of Previous Vaginal Deliveries Affect Overactive Bladder Symptoms and their Responseto Treatment? *LUTS*. 2009;82–7.

30. Cardozo L, Herschorn S, Snijder R, Siddiqui E, Chapple CR. Does BMI, gender or age affect efficacy/tolerability of solifenacin in the management of overactive bladder? *Int Urogynecology J*. 2016 Sep 7;
31. Michel MC, Schneider T, Krege S, Goepel M. Does gender or age affect the efficacy and safety of tolterodine? *J Urol*. 2002 Sep;168(3):1027–31.
32. Schneider T, Marschall-Kehrel D, Hanisch JU, Michel MC. Do gender, age or lifestyle factors affect responses to antimuscarinic treatment in overactive bladder patients? *Int J Clin Pract*. 2010 Aug;64(9):1287–93.
33. Kallner HK, Elmér C, Andersson K-E, Altman D. Hormonal influence on the effect of mirabegron treatment for overactive bladder. *Menopause N Y N*. 2016 Aug 15;
34. Styrelsen for Patientsikkerhed [Internet]. [cited 2016 Jul 14]. Available from: <http://stps.dk/da/udgivelser/2016/det-gaar-galt,-naar-det-medicinske-plaster-skal-skiftes>

## Vedr. revurdering af tilskudsstatus for medicin i ATC-gruppe G

Lægemiddelstyrelsen har på sin hjemmeside anmodet om inden 1. november 2016 at modtage eventuelle synspunkter, som kan være relevante for Medicintilskudsnetværks arbejde med revurdering af tilskudsstatus for lægemidler i ATC-gruppe G.

Novo Nordisk er en af verdens største producenter af hormonsubstitutionsprodukter, og tilbyder en række lavdosis lægemidler til effektiv hormonbehandling af systemiske og lokale symptomer i og efter klimakteriet.

Novo Nordisk Scandinavia AB markedsfører seks lægemidler i ATC-gruppe G:

- Vagifem® 10 µg
- Estrofem®
- Activelle®
- Kliogest®
- Novofem®
- Trisekvens®

De nævnte lægemidler har alle generelt tilskud, og vi opfordrer til at bevare den nuværende tilskudsstatus på grund af, at

- Kvinder med symptomer på østrogenmangel i og efter klimakteriet kan have behandlingskrævende ubehag og/eller smerter, som begrænser deres dagligliv og samliv, samt en større risiko for urinvejsinfektioner og inkontinens
- Behandling af østrogenmangel i og efter klimakteriet med lavdosis lokal eller systemisk hormonbehandling afhjælper symptomer, og forbedrer dermed kvindernes livskvalitet
- Vagifem® 10 µg er ultra-lavdosis lokal behandling af vaginal atrofi, som behandler vaginal atrofi effektivt.
- Præcis dosering med en vaginaltablet ved hjælp af en præfyldt engangsapplikator er den foretrukne dispenseringsform til lokal behandling østrogenmangel
- Novo Nordisk brede udvalg af hormonpræparater er skræddersyet til at afhjælpe alle systemiske og lokale symptomer på hormonmangel, som kvinder kan opleve i og efter klimakteriet
- Novo Nordisk behandlingspris på systemisk og lokal hormonbehandling per dag er på niveau med lignende præparater på området

Novo Nordisk Scandinavia AB fremsender i det følgende beskrivelse af den tilgængelige kliniske evidens for ovennævnte seks lægemidler i ATC-gruppe G.

Med venlig hilsen



Pavika Jain Lyngsie  
Biopharm Manager  
Novo Nordisk Scandinavia AB  
Arne Jacobsens Allé 17, 9. sal  
DK-2300 København S  
Denmark

## Hormonbehandling i og efter klimakteriet

1. Resume .....	3
2. Baggrund og patientpopulation .....	3
2.1 Symptomer .....	3
Lokale symptomer.....	3
Systemiske symptomer.....	4
2.2 Behandling .....	4
Lokal behandling.....	4
Systemisk behandling.....	4
3. Omkostninger for patienten og samfundet .....	5
3.1 Livskvalitet.....	5
3.2 Omkostninger .....	5
Samfund.....	5
Behandling.....	5
4. Lokal behandling: Vagifem® 10 µg.....	6
4.1 Klinisk dokumentation .....	7
4.2 Sikkerhed og bivirkninger .....	10
5. Systemisk behandling.....	10
5.1 Estrofem® .....	10
5.2 Activelle® .....	11
5.3 Kliogest® .....	11
5.4 Novofem® .....	11
5.5 Trisekvens® .....	12
6. Referenceliste.....	13



## 1. Resume

- Kvinder med symptomer på østrogenmangel i og efter klimakteriet kan have behandlingskrævende ubehag og/eller smerter, som begrænser deres dagligliv og samliv, samt en større risiko for urinvejsinfektioner og inkontinens
- Behandling af østrogenmangel i og efter klimakteriet med lavdosis lokal eller systemisk hormonbehandling afhjælper symptomer, og forbedrer dermed kvindernes livskvalitet
- Vagifem® 10 µg er ultra-lavdosis lokal behandling af vaginal atrofi, som behandler vaginal atrofi effektivt
- Præcis dosering med en vaginaltablet ved hjælp af en præfyldt engangsappikator er den foretrukne dispenseringsform til lokal behandling østrogenmangel
- Novo Nordisk brede udvalg af hormonpræparater er skræddersyet til at afhjælpe alle systemiske og lokale symptomer på hormonmangel, som kvinder kan opleve i og efter klimakteriet
- Novo Nordisk behandlingspris på systemisk og lokal hormonbehandling per dag er på niveau med lignende præparater på området

## 2. Baggrund og patientpopulation

Blandt danske kvinder optræder klimakteriet (menopausen) omkring 51-års alderen, hvor æggestokkenes funktion samt kroppens østrogen- og progesteronproduktion nedsættes (Trolle D et al., 2015). Den ændrede hormonproduktion kan føre til systemiske og lokale symptomer.

Epidemiologiske undersøgelser har vist, at op mod 70% af alle kvinder oplever systemiske klimakterielle symptomer (Thunell L et al., 2004), og omkring 45% lider af gener forårsaget af lokal østrogenmangel i underlivet (Nappi RE & Kokot-Kierepa M, 2012). Det varierer, hvor langvarige og udtalte symptomer og gener er som følge af østrogenmangel (Trolle D et al., 2015). Systemiske symptomer kan opstå i årene op til menopausen og er ofte mest udtalt i året efter menopausen. Vaginal atrofi som følge af lokal østrogenmangel i underlivet udvikles ofte efter menopausen og har tendens til at tiltage med årene. Omkring to ud af tre danske kvinder med postmenopausale gener fra underlivet søger lægehjælp (Nappi RE & Kokot-Kierepa M, 2012).

### 2.1 Symptomer

#### Lokale symptomer

Når kvinder når klimakteriet, ændres slimhinderne i underlivet fra at være bløde og elastiske til at være tynde, tørre og sarte (Trolle D et al., 2015; Nappi RE & Kokot-Kierepa M, 2012). Årsagen er lokal østrogenmangel, og symptomerne er tørre slimhinder i skeden, svie, kløe, smerter ved samleje, overfladiske blødninger samt udflåd (Nappi RE & Kokot-Kierepa M, 2012). Ofte tiltager symptomerne og bliver hyppigere et par år efter menopausen. I tillæg påvirkes urinvejene, og der forekommer ofte svie ved vandladning, hyppige episoder med pludselig kraftig vandladningstrang, gentagne urinvejsinfektioner og urininkontinens. Således påvirker gener fra både vaginal atrofi og urinvejene tilværelsen negativt hos disse kvinder (Bachmann G, 1995; Bachmann G & Nevadumsky NS, 2000), og

sex- og samlivet begrænses betydeligt hos både kvinder og deres mænd pga. smerter og mindre lyst (Nappi RE et al., 2013).

Blandt yngre kvinder skaber mælkesyrebakterier en god balance i underlivet, men når østrogenniveauset falder i klimakteriet, reduceres andelen af mælkesyrebakterier, pH stiger, og underlivet bliver mere modtagelig for infektioner (Perrotta et al., 2008). Risikoen for urinvejsinfektioner er derfor større, hvilket 5-10% af alle kvinder i overgangsalderen oplever. Desuden er der øget tendens til inkontinens blandt kvinder med vaginal atrofi i overgangsalderen (Cody et al., 2012).

### **Systemiske symptomer**

De systemiske symptomer, som kvinder kan opleve i og kort efter klimakteriet, inkluderer svedtendens, hedeture, hjertebanken, søvnforstyrrelser og muskelømhed (Trolle D et al., 2015). Årsagen til de systemiske symptomer er uafklaret, men skyldes antageligt hormonelle forandringer på hypothalamusniveau, der bevirker, at varmetolerancen mindskes (Trolle D et al., 2015; Roberts H & Hickey M, 2016). Moderate og svære tilfælde af svedtendens og hedestigninger kan påvirke nattesøvnen og koncentrationsevnen negativt og følgelig livskvaliteten (Roberts H & Hickey M, 2016).

Samlet set har kvinder med ubehandlede, moderate og svære symptomer på østrogenmangel i og efter klimakteriet ubehag og/eller smerter, som påvirker deres dagligliv og samliv negativt samt giver større risiko for yderligere gener herunder urinvejsinfektioner og inkontinens.

## **2.2 Behandling**

I behandlingsvejledninger, såvel nationale som internationale, anbefales østrogen i den lavest mulige effektive dosis til behandling af systemiske symptomer relateret til overgangsalderen samt lokal behandling af vaginal atrofi (Aaen TB et al., 2016; Baber RJ et al., 2016; European Medicines Agency, 2005).

### **Lokal behandling**

Ved vaginal atrofi forårsaget af østrogenmangel anbefales behandling med østrogen lokalt i underlivet, og behandlingen kan gives til stort set alle kvinder med denne type problemer (Trolle D et al., 2015; Baber RJ et al., 2016). Op imod 80-90 % af de kvinder, der behandles med østrogen lokalt, oplever en bedring (Johnston SL & Farrell SA, 2004). Behandlingen kan være længerevarende, og det er derfor vigtigt, at den også er enkel for at opretholde adhærens.

Lokal østrogenbehandling af symptomatisk vaginal atrofi er desuden vigtig for at yderligere gener ikke udvikler sig i form af behandlingskrævende urinvejsinfektioner (Perrotta et al., 2008) og inkontinens (Cody et al., 2012) på grund af lokal østrogenmangel.

Generelt anses lokal østrogenbehandling for at være uden længerevarende bivirkninger (Trolle D et al., 2015), dog kan der være en let øget risiko for ovarie- og endometrie-cancer (Aaen TB et al., 2016).

### **Systemisk behandling**

Ved moderate til svære systemiske klimakterielle gener bruges systemisk østrogenbehandling (Trolle D et al., 2015). Hvis kvinden fortsat har sin livmoder, behandles samtidig med gestagen for at beskytte livmoderslimhinden. Før menopause behandles typisk med sekventiel behandling, mens der efter menopause behandles med en fast

kombination af østrogen og gestagen. Raske kvinder behandles indtil generne forsvinder eller typisk op til 5 år. Systemisk østrogenbehandling kan være forbundet med øget risiko for venøs tromboemboli, apopleksi, brystcancer, ovariecancer, endometriecancer (Aaen TB et al., 2016). Dertil kommer, at risikoen for osteoporotisk fraktur er nedsat.

Samlet set er østrogenbehandling af moderate og svære symptomer på østrogenmangel hos kvinder i og efter klimakteriet en enkel og effektiv behandling af generne. Systemisk behandling forbeholdes raske kvinder i klimakteriet i op til 5 år, mens lokal behandling kan gives i længere tid til næsten alle kvinder med vaginal atrofi efter klimakteriet.

### **3. Omkostninger for patienten og samfundet**

#### **3.1 Livskvalitet**

Livskvaliteten er forringet ved både lokale symptomer (Nappi RE & Kokot-Kierepa M, 2010) og systemiske symptomer (Zethraeus N et al. 1997; Blumel JE et al., 2000) forårsaget af østrogenmangel i og efter klimakteriet. Zethraeus N et al. (1997) viste, at vurderingen af livskvalitet hos kvinder med lette henholdsvis svære klimakterielle symptomer var lavere end kvinder behandlet med hormoner.

Desuden fandt Nappi RE et al. (2013), at vaginal atrofi ofte påvirker sex- og samlivet negativt idet det giver anledning til mindre hyppig sex, mindre tilfredsstillende sex, og at sex bliver udsat. Desuden har mange kvinder med vaginal atrofi mindre lyst til sex og intime situationer undgås pga. smerter ved sex.

#### **3.2 Omkostninger**

##### **Samfund**

Hvorledes østrogenmangel i og efter klimakteriet påvirker sundhedsøkonomiske faktorer blev undersøgt i en europæisk spørgeskemaundersøgelse blandt postmenopausale kvinder med systemiske symptomer (Whiteley J et al., 2013; DiBonaventura MC et al. 2013). Studiet viste et øget sundhedsressourceforbrug og en reduceret arbejdsproduktivitet (Whiteley J et al., 2013), dels idet systemiske symptomer kan forhindre arbejdsaktiviteter og dels kan øge risikoen for sygefravær (DiBonaventura MC et al. 2013).

Samfundsomkostningerne (direkte og indirekte) ved østrogenmangel i og efter klimakteriet blev undersøgt i et retrospektiv, matchet kohorte studie blandt postmenopausale kvinder, som havde oplevet systemiske symptomer (Sarrel P et al., 2015). Studiet viste at ubehandlede systemiske symptomer er forbundet med 82% højere hyppighed af ambulante besøg, og direkte og indirekte omkostninger blev estimeret til henholdsvis 1346 USD og 770 USD per kvinder per år.

##### **Behandling**

I forhold til udgifter til behandling for den enkelte kvinde og samfund er det naturligt at vurdere pris i forhold til værdi. Det er i den sammenhæng vigtigt at se på den anbefalede dosis i Danmark og ikke blot pris per pakning eller WHO's definerede daglige dosis (DDD). Således er vedligeholdelsesdosis for Vagifem® 10 µg én vaginaltablet á 10 µg to gange om ugen (Godkendt produktresumé for Vagifem® 10 µg, 2014), hvilket bekræftes af danske og internationale behandlingsvejledninger (Pedersen AT & Ulrich L, 2016; Aaen TB et al.,

2016; Baber RJ et al., 2016). Derimod angiver WHO at DDD for vaginal østrogenbehandling er 25 µg per dag, hvilket er misvisende for Vagifem® 10 µg.

De gennemsnitlige behandlingspriser på Novo Nordisks hormonsubstitutionsprodukter per dag er på niveau med lignende præparater på markedet, når beregningen foretages på basis af de anbefalede og i klinisk praksis brugte dosis (tabel 1).

ATC	Lægemiddel	Behandlingspris per døgn	
<b>G03FA01</b>	Activelle®	kr. 2,92	
	Kliogest®	kr. 3,12	
	Alle*	Min: kr. 2,87	Maks: kr. 7,28
<b>G03CA03</b> <b>Systemisk behandling</b>	Estrofem® 1mg/2mg	kr. 1,96/1,80	
	Alle*	Min: kr. 1,70	Maks: kr. 4,79
<b>G03CA03</b> <b>Lokal behandling</b>	Vagifem® 10 µg	kr. 3,36	
	Alle*	kr. 2,99	kr. 18,70
	Alle*	kr. 2,99	kr. 18,70
<b>G03FB05</b>	Novofem®	kr. 2,55	
	Trisekvens®	kr. 2,57	
	Alle*	Min: kr. 2,44	Maks: kr. 22,23

Tabel 1: Behandlingspris per døgn baseret på pris per pakning og anbefalet daglig dosis. Pris per pakning fra medicinpriser.dk per 24/10.2016. Anbefalet daglig dosis fra promedicin.dk (Pedersen AT & Ulrich L, 2016). \*Alle henviser til alle præparater inden for ATC-kode og behandlingsformål.

#### 4. Lokal behandling: Vagifem® 10 µg

Vagifem® 10 µg indeholdende 17β-estradiol (som hemihydrat) er en ultra-lavdosis vaginal østrogenbehandling med en vedligeholdelsesdosis to gange per uge (Simon J et al., 2008; Eugster-Hausmann M et al., 2010; Ulrich LSG et al., 2010). Dermed er behandling med Vagifem® 10 µg i tråd med anbefalingen fra både sundhedsmyndigheder og behandlingsvejledninger om ordination af den laveste effektive dosis østrogen for at reducere risici forbundet med østrogenbehandling (Aaen TB et al., 2016; Baber RJ et al., 2016; European Medicines Agency, 2005). Således stoppede Novo Nordisk A/S i 2014 produktionen af Vagifem® 25 µg, som siden 1988 havde været anvendt til behandling af kvinder med vaginal atrofi efter klimakteriet (Godkendt produktresumé for Vagifem® 10 µg, 2014).

Indikationen for Vagifem® 10 µg er behandling af vaginal atrofi forårsaget af østrogenmangel hos postmenopausale kvinder (Godkendt produktresumé for Vagifem® 10 µg, 2014). Tabletterne administreres vaginalt med en applikator. Initialdosis er én vaginaltablet dagligt i to uger, og herefter er vedligeholdelsesdosis én vaginaltablet to gange om ugen.

Lokal østrogenbehandling kan være langvarig, og derfor er brugervenligheden vigtig for at opnå den bedst mulige adhærens. Behandling med Vagifem® 10 µg er enkel, idet vaginaltabletten administreres af kvinden selv med en præfyldt engangsapplikator

(Godkendt produktresumé for Vagifem® 10 µg, 2014), og opleves som både hygiejnisk og brugervenlig (Dugal R et al., 2000; Rioux JE et al., 2000). Ved sammenligning af lokal østrogenbehandling med vaginaltabletter vs. vaginalcreme viste kvinder bedre adhærens samt større vedholdenhed ved brug af vaginaltabletter (Shulman LE et al., 2008). Shulman et al. (2008) vurderede, at vaginaltabletter blev primært foretrukket på grund af behandlingseffekt, præcis (ikke-variabel) dosering og bekvemmelighed. Desuden viste en undersøgelse, som sammenlignede forskellige dispenseringsformer af lokal østrogenbehandling, at kvinder foretrækker små vaginaltabletter i engangsapplikatorer frem for større vaginaltabletter uden applikator og creme (Mattsson L-Å et al., 2013). Desuden satte kvinder stor pris på dispenseringsformer, der ikke smudser eller lækker.

#### 4.1 Klinisk dokumentation

Det kliniske udviklingsprogram for Vagifem® 10 µg viser, at 10 µg 17β-estradiol normaliserer vaginal pH og den vaginalcytologiske profil, samt lindrer symptomerne hos størstedelen af patienterne i lighed med Vagifem® 25 µg, der indeholder en betydeligt højere dosis af estradiol (Nilsson K & Heimer G, 1992; Notelovitz M et al., 2002; Simon J et al., 2008). Vagifem® 10 µg giver en mindre systemisk påvirkning fra absorberet estradiol end Vagifem® 25 µg, og det målbare serumniveau af estradiol forventes ikke at have nogen relevant systemisk effekt (Eugster-Hausmann M et al., 2010), hvilket er vigtigt i forhold til sikkerheden ved brug af produktet.

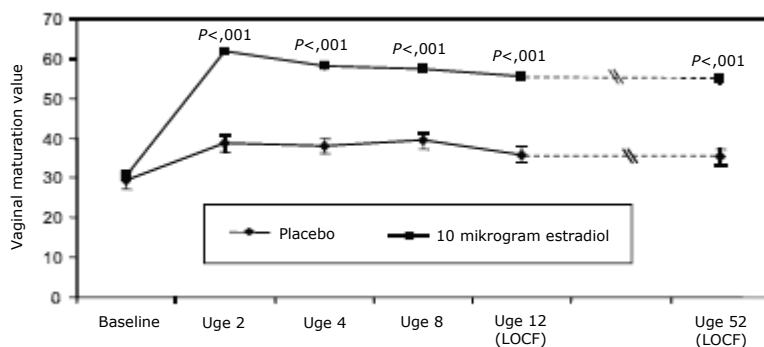
Simon J et al. (2008) undersøgte effekten af 10 µg 17β-estradiol ved vaginal atrofi i et dobbeltblindet, randomiseret, placebokontrolleret multicenterstudie af 12 måneders varighed med 308 postmenopausale kvinder. Primære endepunkter var ændring efter 12 uger i:

- vaginal cytologi (vaginal maturation index [MI] og maturation value [MV])
- vaginal pH
- urogenitale symptomer

Efter 12 ugers behandling blev der set en betydelig reduktion af vaginal atrofi med 10 µg 17β-estradiol i alle primære endepunkter:

- Forbedring af vaginal MI og MV ( $p < 0,001$ ) (se Figur 1 for MV)
- Andel af kvinder med vaginal  $\text{pH} \geq 5,5$  blev reduceret fra 85,8 % til 28,3 % og i placebogruppen fra 91,2 % til 63,8 %
- Tendens til bedring af urogenitale symptomer efter 4 uger, og effekten var tydelig ved uge 8 ( $p = 0,014$ )

Behandlingseffekten af 10 µg 17β-estradiol versus placebo var også gældende for alle primære endepunkter efter 52 uger (se Figur 1 for Maturation Value [MV]).



Figur 1: Maturation value (MV) (Simon J et al., 2008). P-værdierne stammer fra sammenligninger i ændring mellem behandlingsgrupperne. LOCF: last observation carried forward.

Det sekundære endepunkt var vaginalt velbefindende (tørhedsfølelse, kløe/irritation i vulva, svie, vandladningsbesvær, dyspareuni og vaginal blødning ved seksuel aktivitet). Efter 2 ugers behandling blev vaginalt velbefindende vurderet at være forbedret sammenlignet med placebo ( $p < 0,001$ ). Dette velbefindende var opretholdt ved uge 52.

Simon J et al. (2008) viste således, at 10 µg vaginalt administreret 17β-estradiol forbedrer vaginal cytologi, vaginal pH og ikke mindst de mest generende symptomer hurtigt og vedvarende efter behandlingsstart og er derfor en effektiv behandling af vaginal atrofi hos postmenopausale kvinder.

Eugster-Hausmann M et al. (2010) gennemførte et 12 ugers ublindat, enkeltcenter farmakokinetisk studie med parallelgruppedesign, hvor man undersøgte den systemiske absorption af 17β-estradiol ved behandling med henholdsvis 10 og 25 µg 17β-estradiol vaginaltablet administreret 1 gang dagligt i 2 uger efterfulgt af en vedligeholdelsesdosis 2 gange om ugen. Det primære endepunkt var systemisk absorption efter vaginal administration af henholdsvis 10 µg (N=29) og 25 µg (N=27) 17β-estradiol:

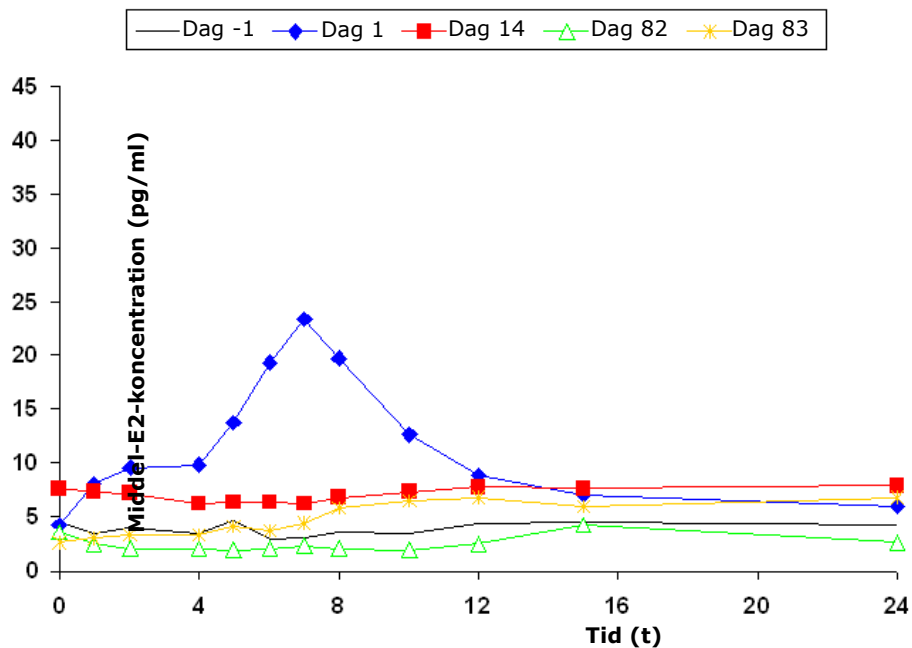
- Primær variabel var AUC (0-24h) af estradiol
- Sekundære variable var gennemsnitsplasmakonzentration ( $C_{ave}(0-24)$ ),  $C_{max}$ ,  $C_{min}$  og  $T_{max}$  for estradiol
- Tilsvarende variable blev undersøgt for estron og estronsulfat

Studiet viste, at 10 µg 17β-estradiol havde en sammenlignelig farmakokinetisk profil med 25 µg 17β-estradiol vaginaltablet (Tabel 2). Dog var middelpasmakonzentrationen af estradiol lavere med 10 µg estradiol end med 25 µg 17β-estradiol (Tabel 2), hvilket indikerede mindre systemisk påvirkning.

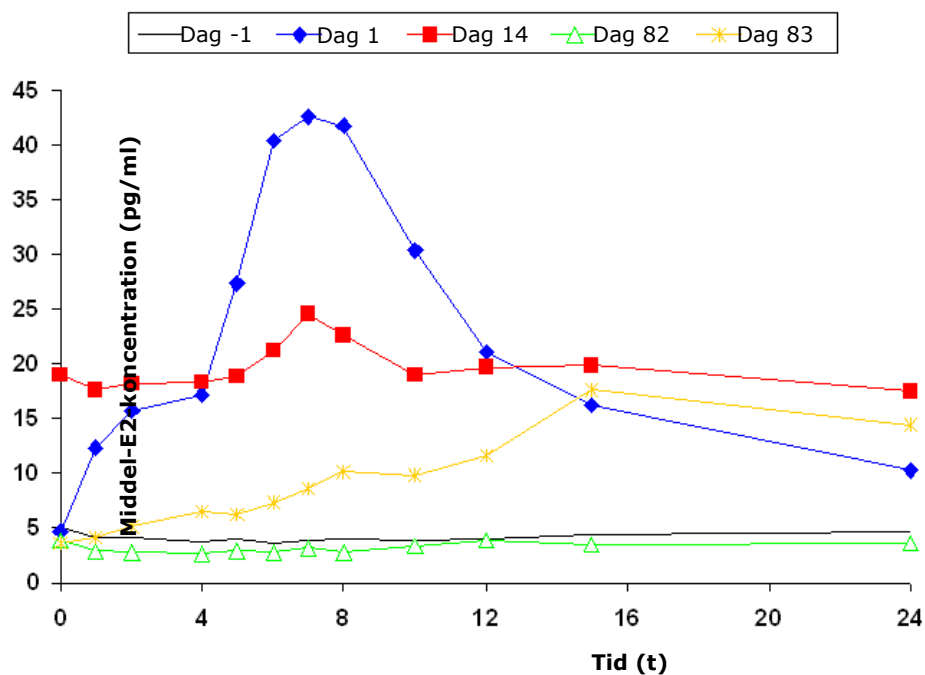
Behandling	Dag	AUC(0-24) pg.t/ml geom. Middel	$C_{ave}(0-24)$ pg/ml geom. middel
10 µg	-1	75,65	3,15
	1	225,35	9,39
	14	157,47	6,56
	82	44,95	1,87
	83	111,41	4,64
25 µg	-1	96,66	4,03
	1	476,14	19,84
	14	438,87	18,29
	82	48,13	2,01
	83	225,94	9,41

Tabel 2: Farmakokinetiske parametre for henholdsvis 10 og 25 µg 17β-estradiol dag -1 til dag 83 (Eugster-Hausmann M et al., 2010).

Normalområdet for estradiol hos postmenopausale kvinder er 5-25 pg/ml. I dette studie blev der valgt en plasmakonzentration på 20 pg/ml som tærskelværdi, dvs. plasmaniveauer under 20 pg/ml blev anset for at være normale og uden relevant systemisk effekt. Efter administration af 10 µg 17β-estradiol var de individuelle plasmakonzentrationer af estradiol (målt ved  $C_{ave}(0-24)$ ) under 20 pg/ml på alle måledage (Tabel 2). Efter en dosis på 10 µg 17β-estradiol er den farmakokinetiske profil som den for 25 µg, men ligger lavere (Figur 2 og Figur 3).



Figur 2: Middelkoncentrationsprofil (gennemsnitsværdi pr. time) i plasma efter administration af 10 µg 17β-estradiol vaginaltablet (Eugster-Hausmann M et al., 2010).



Figur 3: Middelkoncentrationsprofil (gennemsnitsværdi pr. time) i plasma efter administration af 25 µg 17β-estradiol vaginaltablet (Eugster-Hausmann M et al., 2010).

Sammenfattende viste Eugster-Hausmann M et al. (2010), at ved behandling med 10 µg 17β-estradiol vaginaltablet er den gennemsnitlige estradiol plasmakoncentration lavere end ved 25 µg 17β-estradiol og inden for det postmenopausale normalområde. Dette viser minimal absorption og systemisk påvirkning.

I et ublindt multicenterstudie af 12 måneders varighed var hovedformålet at undersøge sikkerheden i forhold til endometrium med 10 µg 17β-estradiol vaginaltablet (Ulrich LSG et al., 2010). Alle kvinder fik aktiv behandling i henhold til anbefalingerne i produktresuméet. Af de 336 inkluderede kvinder fuldførte 292 (86,9 %) studiet.

Det primære endepunkt var endometriehyperplasi efter 52 uger. De sekundære endepunkter var øvrige sikkerhedsparametre.

Der blev ikke fundet endometriehyperplasi/-karcinom i de undersøgte biopsier efter 12 måneders behandling med 10 µg 17β-estradiol. Generelt var behandling med 10 µg 17β-estradiol veltolereret, og der blev ikke rapporteret nogen alvorlige bivirkninger ved forsøgslægemidlet.

Således viste Ulrich et LSG al. (2010), at 10 µg estradiol er et lokalt virkende østrogenlægemiddel uden proliferativ effekt på endometrium, og at behandling i under ét år ikke øger risikoen for endometriehyperplasi hos postmenopausale kvinder.

Samlet set har to studier taget biopsier fra endometrium efter 1 års behandling med Vagifem® 10 µg (Simon J et al., 2008; Ulrich LSG et al., 2010). Incidensen af øget cellevækst/cancer var 0,52 %, hvilket er lavere end normalt (som er op til 1 %) hos kvinder i eller efter klimakteriet. Data indikerer, at Vagifem® 10 µg ikke medfører nogen øget risiko for cellevækst/cancer.

## 4.2 Sikkerhed og bivirkninger

Det anbefales af internationale myndigheder og i behandlingsvejledninger, at hormonbehandling foretages med den lavest mulige effektive dosis (Aaen TB et al., 2016; Baber RJ et al., 2016; European Medicines Agency, 2005), og ved primært urogenitale gener er førstevalget lokal østrogenbehandling (Trolle D et al., 2015). Med Vagifem® 10 µg er den årlige eksponering for estradiol så lav som 1,14 mg det første år (herefter 1,04 mg de efterfølgende år), og efter 12 måneders behandling udvises ingen tegn på endometrieproliferation, eller -hyperplasi/-karcinom (øget cellevækst i livmoderen) (Ulrich LSG et al., 2010).

## 5. Systemisk behandling

### 5.1 Estrofem®

Estrofem® indeholdende 1 mg eller 2 mg estradiol (som estradiolhemihydrat) er en oral østrogenbehandling med en vedligeholdelsesdosis på en tablet dagligt og dermed en systemisk hormonsubstitutionsbehandling med lav effektiv dosis (Godkendt produktresumé for Estrofem®, 2016).

Indikationen for Estrofem® er behandling af symptomer på østrogenmangel hos kvinder i og kort efter klimakteriet. Estrofem® er specielt beregnet til hysterektomerede kvinder, som derfor ikke behøver østrogen/gestagen behandling (Godkendt produktresumé for Estrofem®, 2016).

Tabletterne administreres oralt (Godkendt produktresumé for Estrofem®, 2016). Ved initial og kontinuerlig behandling af symptomer i og efter klimakteriet, bør den laveste effektive dosis i kortest mulig tid anvendes. Ændring til en højere eller lavere styrke af Estrofem® kan være indikeret, såfremt der efter 3 måneders behandling ikke er opnået tilfredsstillende symptomlindring, eller hvis tolerancen ikke er tilfredsstillende.

Bedring af klimakterielle symptomer opnås i løbet af de første få ugers behandling (Godkendt produktresumé for Estrofem®, 2016).



## 5.2 Activelle®

Activelle® indeholdende kombination af 1 mg estradiol (som estradiolhemihydrat) og 0,5 mg norethisteronacetat er en oral østrogenbehandling med en vedligeholdelsesdosis på én tablet dagligt og dermed en kombineret hormonsubstitutionsbehandling med lav effektiv dosis (Godkendt produktresumé for Activelle®, 2016). Activelle® er et kombineret HRT-produkt til kontinuerlig behandling af kvinder med intakt livmoder.

Indikationen for Activelle® er behandling af symptomer på østrogenmangel blandt postmenopausale kvinder, hvor der er gået mere end 1 år siden sidste menstruation (Godkendt produktresumé for Activelle®, 2016). Activelle® er også indikeret til forebyggelse af osteoporose hos postmenopausale kvinder, der har en øget risiko for knoglebrud, og hvor forebyggende behandling med andre lægemidler ikke tåles eller er kontraindiceret.

Tabletterne administreres oralt (Godkendt produktresumé for Activelle®, 2016). Ved initial og kontinuerlig behandling af klimakterielle symptomer bør den laveste effektive dosis i kortest mulig tid anvendes.

Activelle® lindrer klimakterielle symptomer i løbet af de første få ugers behandling (Godkendt produktresumé for Activelle®, 2016). Desuden forebygger Activelle® tab af knoglemineraltæthed.

## 5.3 Kliogest®

Kliogest® indeholdende en kombination af estradiol 2 mg (som estradiolhemihydrat) og norethisteronacetat 1 mg er en oral kombineret hormonsubstitutionsbehandling med en vedligeholdelsesdosis på én tablet dagligt (Godkendt produktresumé for Kliogest®, 2016).

Indikationen for Kliogest® er behandling af symptomer på østrogenmangel blandt postmenopausale kvinder, hvor der er gået mere end 1 år siden sidste menstruation (Godkendt produktresumé for Kliogest®, 2016). Kliogest® er også indikeret til forebyggelse af osteoporose hos postmenopausale kvinder, der har en forøget risiko for knoglebrud, og hvor forebyggende behandling med andre lægemidler ikke tåles eller er kontraindiceret.

Tabletterne administreres oralt (Godkendt produktresumé for Kliogest®, 2016). Ved initial og kontinuerlig behandling af klimakterielle symptomer bør den laveste effektive dosis i kortest mulig tid anvendes.

Kliogest® giver et lindring af klimakterielle symptomer i løbet af de første få ugers behandling (Godkendt produktresumé for Kliogest®, 2016). Desuden forebygger Kliogest® tab af knoglemineraltæthed.

## 5.4 Novofem®

Novofem® pakning indeholder (Godkendt produktresumé for Novofem®, 2016):

- Hvide tabletter: 1 tablet (filmovertrukken) indeholder 1 mg estradiol og 1 mg norethisteronacetat
- Røde tabletter. 1 tablet (filmovertrukken) indeholder 1 mg estradiol.

Novofem® er en kontinuerligt sekventielt hormonsubstitutionsbehandling: Østrogen doseres kontinuerligt og gestagen er sekventielt tilsat i 12 dage af hver 28 dages cyklus. Novofem® har en vedligeholdelsesdosis på én oral tablet dagligt.

Indikationen for Novofem® er behandling mod symptomer på østrogenmangel hos postmenopausale kvinder, hvor der er gået mere end 6 måneder siden sidste menstruation (Godkendt produktresumé for Novofem®, 2016). Novofem® er også indikeret til forebyggelse af osteoporose blandt postmenopausale kvinder, der har en forøget risiko for knoglebrud, og hvor forebyggende behandling med andre lægemidler ikke tåles eller er kontraindiceret.

Novofem® lindrer menopausale symptomer i løbet af de første få ugers behandling (Godkendt produktresumé for Novofem®, 2016).

I et post-marketing-studie opstod der regelmæssig seponeringsblødning med en gennemsnitlig varighed på 3-4 dage hos 91% af de kvinder, som tog Novofem® i 6 måneder (Godkendt produktresumé for Novofem®, 2016).

## 5.5 Trisekvens®

Trisekvens® pakning indeholder (Godkendt produktresumé for Trisekvens®, 2016):

- 12 blå tabletter: 1 tablet (filmovertrukken) indeholder 2 mg estradiol
- 10 hvide tabletter: 1 tablet (filmovertrukken) indeholder 2 mg estradiol og 1 mg norethisteronacetat
- 6 røde tabletter. 1 tablet (filmovertrukken) indeholder 1 mg estradiol

Trisekvens® er en kontinuerligt sekventielt hormonsubstitutionsbehandling: Østrogen doseres kontinuerligt, estagen er sekventielt tilsat i 10 dage af hver 28 dages cyklus. Trisekvens® har en vedligeholdelsesdosis på en oral tablet dagligt.

Indikationen for Trisekvens® er behandling af symptomer på østrogenmangel hos postmenopausale kvinder, hvor der er gået mere end 6 måneder siden sidste menstruation (Godkendt produktresumé for Trisekvens®, 2016). Trisekvens® er også indikeret til forebyggelse af osteoporose hos postmenopausale kvinder, der har en forøget risiko for knoglebrud, og hvor forebyggende behandling med andre lægemidler ikke tåles eller er kontraindiceret.

Lettelse af klimakterielle symptomer opnås i løbet af de første få ugers behandling med Trisekvens® (Godkendt produktresumé for Trisekvens®, 2016). Desuden forebygger Trisekvens® tab af knoglemineraltæthed.

## 6. Referenceliste

Aaen TB, Arentoft B, Hennings LI et al. (2016) Postmenopausal hormonterapi med udgangspunkt i NICE guideline, Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi. Lokaliseret d. 26. oktober 2016 på <http://www.dsog.dk/gynkologi/>.

Baber RJ, Panay N, Fenton A the IMS Writing Group (2016) 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy, *Climateric*, 19:109-50.

Bachmann G (1995) Urogenital ageing: an old problem newly recognized, *Maturitas* 22:S1-5.

Bachmann G & Nevadumsky NS (2000) Diagnosis and treatment of atrophic vaginitis, *American Family Physician*, 61:3090-96.

Blumel JE, Castelo-Branco C, Binfa L et al. (2000) Quality of life after the menopause: a population study, *Maturitas*, 34: 17-23.

Cody JD, Jacobs ML, Richardson K, Moehrer B, Hextall A (2012) Oestrogen therapy for urinary incontinence in postmenopausal women, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 10, no. CD001405.

DiBonaventura MC, Chandran A, Hsu Ming-Ann, Bushmakina A (2013) Burden of vasomotor symptoms in France, Germany, Italy, Spain and United Kingdom, *Int J Women's Health* 5:261-69.

Dugal R, Hesla K, Sørdal T et al., (2000) Comparison of usefulness of estradiol vaginal tablets and estriol vagitories for treatment of vaginal atrophy, *Acta Obstet Gynecol Scand*, 79:293-7.

Eugster-Hausmann M, Waitzinger J, Lehnick (2010) Minimized estradiol absorption with ultra-low-dose 10 µg 17β-estradiol vaginal tablets, *Climateric* 13:219-227.

European Medicines Agency (2005) Guideline on clinical investigation of medicinal products for hormone replacement therapy of oestrogen deficiency symptoms in postmenopausal women. Lokaliseret d. 26. oktober 2016 på

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003348.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003348.pdf)

Godkendt produktresumé for Activelle®, 2016

Godkendt produktresumé for Estrofem®, 2016

Godkendt produktresumé for Kliogest®, 2016

Godkendt produktresumé for Novofem®, 2016

Godkendt produktresumé for Trisekvens®, 2016

Godkendt produktresumé for Vagifem® 10 µg, 2014

Johnston SL & Farrell SA (2004) The detection and management of vaginal atrophy, *J Obstet Gynaecol Can*, 26:503-8.

Mattsson L-Å, Ericsson A, Bøgelund M, Maamari R (2013) Women's preferences towards attributes of local estrogen therapy for the treatment of vaginal atrophy, *Maturitas*, 74:259-263.

Nappi RE & Kokot-Kierepa M (2012) Women's voices in the menopause: Results from an international survey on vaginal atrophy, *Maturitas*, 67:233-38.

Nappi RE & Kokot-Kierepa M (2012) Vaginal health: Insights, views & attitudes (VIVA) –

results, from an international survey, *Climateric*, 15:36-44

Nappi RE, Kingsberg S, Maamari R, Simon J (2013) The CLOSER (Clarifying Vaginal Atrophy's Impact On Sex and Relationships) Survey: Implications of Vaginal Discomfort in Postmenopausal Women and in Male Partners, *J Sex Med*, 10:2232-41.

Nielsson K & Heimer G (1992), Low-dose oestradiol in the treatment of urogenital oestrogen deficiency – a pharmacokinetic and pharmacodynamic study, *Maturitas*, 15:121-127.

Notelovitz M, Nanavati N, Mazzeo M (2002) Estradiol absorption from vaginal tablets in postmenopausal women, *Obstet Gynecol*, 99:556-62.

Pedersen AT & Ulrich L (2016) Vaginale østrogener. Lokaliseret d. 26. oktober 2016 på <http://pro.medicin.dk/Laegemiddelgrupper/Grupper/315307#a000>.

Perotta C, Aznar M, Mejia R, Albert X, Ng CW (2008) Oestrogens for preventing recurrent urinary tract infection in postmenopausal women, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2, no. CD005131.

Rioux JE, Devlin C, Gelfand MM, Steinberg WM, Hepburn DS (2000) 17beta-stradiol vaginal tablet versus conjugated equine estrogen vaginal cream to relieve menopausal atrophic vaginitis, *Menopause*, 7:156-61.

Roberts H & Hickey M (2016) Managing the menopause: An update, *Maturitas*, 86:53-58.

Sarrel P, Portman D, Lefebvre P et al. (2015) Incremental direct and indirect costs of untreated vasomotor symptoms, *Menopause* 22:260-66.

Shulman LP, Portman JD, Lee WC et al. (2008) A retrospective managed care claims data analysis of medication adherence to vaginal estrogen therapy: Implications for clinical practice, *J Women's Health*, 17:569-78.

Simon J, Nachtigall L, Gut R et al. (2008) Effective treatment of vaginal atrophy with an ultra-low-dose estradiol vaginal tablet, *Obstet Gynecol* 112:1053-58.

Thunell L, Stadberg E, Milsom I, Mattsson L-Å (2004) A longitudinal population study of climateric symptoms and their treatment in a random sample of Swedish women, *Climateric*, 7:357-365.

Trolle D, Hansen BL, Nielsen HS (2015) Klimakteriet, *Lægehåndbogen*. Lokaliseret d. 26. oktober 2016 på <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/gynaekologi/tilstande-og-sygdomme/diverse/klimakteriet/>.

Ulrich LSG, Naessen T, Elia D, Goldstein JA, Eugster-Hausmann M (2010) Endometrial safety of ultra-low-dose Vagifem 10 µg in postmenopausal women with vaginal atrophy, *Climateric*, 13:228-237.

Whiteley J, Wagner J-S, Bushmakina A et al. (2013) Impact of the severity of vasomotor symptoms on health status, resource use, and productivity, *Menopause* 20:518-24.

Zethraeus N, Johannesson M, Henriksson P, Strand RT (1997) The impact of hormone replacement therapy on quality of life and willingness to pay, *Br J Obstet Gynecol* 104:1191-95.