

Svar på Medicintilskudsnevnets høring over forslag til indstilling af 25 oktober 2017 om tilskudsstatus for lægemidler til behandling af overaktiv blæresyndrom.

Vi har modtaget høringssvar fra følgende:

Apotekerforeningen

Dansk Selskab for Almen Medicin

Dansk Selskab for Geriatri

Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi og Dansk Urogynækologisk Selskab

Pfizer

PolioForeningen og UlykkesPatientForeningen

Lægemiddelstyrelsen 15. marts 2018.

Medicintilskudsnet

Medicintilskudsnaevnet@dkma.dk

24-01-2017
GHE/610/00005

Høringsvar til Medicintilskudsnetts revurdering af tilskudsstatus for lægemidler mod overaktiv blæresyndrom og inkontinens

Medicintilskudsnet har med brev af 25. oktober 2017 sendt sin indstilling til fremtidig tilskudsstatus for lægemidler mod overaktiv blæresyndrom og inkontinens i høring.

Medicintilskudsnet indstiller, at lægemidler, som indeholder tolterodin, fremover vil være det eneste middel mod overaktiv blæresyndrom med generelt tilskud. Lægemidler med indhold af mirabegron vil efter forslaget ændre tilskudsstatus fra generelt tilskud til klausuleret tilskud. De øvrige anvendte lægemidler vil ikke længere have hverken generelt eller generelt klausuleret tilskud.

Til behandling af inkontinens anbefaler Medicintilskudsnet, at lægemidler med indhold af desmopressin bevarer generelt tilskud.

Apotekerforeningen har følgende bemærkninger til nævnets indstilling:

Det fremgår af høringsmaterialet, at i alt ca. 28.000 personer behandles for overaktiv blære med lægemidler, som indeholder *tolterodin*, *flavoxat*, *oxybutynin*, *solifenacin*, *trospium*, *darifenacin* eller *fesoterodin*. Heraf behandles ca. 8.000 personer med *tolterodin*, der som det eneste fremover vil have generelt tilskud. De øvrige midler vil ikke længere have tilskud. Det betyder, at ca. 20.000 patienter skal skifte behandling, eller søge om enkelttilskud for at bevare tilskud til behandlingen.

Mere end 13.000 patienter er i dag i behandling med *solifenacin*, altså mere end halvdelen af alle patienter i behandling med muskarinreceptorantagonister. Dette er langt flere, end dem, der anvender det middel, som Medicintilskudsnet finder er mest egnet, og som det eneste bør have generelt tilskud. Apotekerforeningen finder det bemærkelsesværdigt, at Medicintilskudsnet finder det relevant at fjerne tilskuddet fra det lægemiddel, som er det, den største gruppe patienter inden for den pågældende patientgruppe er i behandling med. Et så stort antal patienter i behandling med et bestemt lægemiddel indikerer efter Apotekerforeningens opfattelse, at de mange patienter netop oplever en acceptabel balance mellem effekt og bivirkninger.

Apotekerforeningen opfordrer derfor Medicintilskudsnevnet til at genoverveje muligheden for at *sulifenacin* tildeles klausuleret tilskud, med klausul om at velbehandlede patienter kan fortsætte behandlingen.

Apotekerforeningen støtter, at *desmopressin* bevarer generelt tilskud.

Med venlig hilsen



Birthe Søndergaard
Sundhedsfaglig direktør

Medicintilskudsnet

11. december 2017

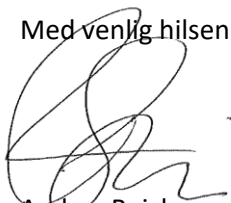
DSAM's høringsvar Medicintilskudsnetts forslag til fremtidig tilskudsstatus for lægemidler til behandling af overaktiv blæresyndrom og inkontinens

DSAM takker for muligheden for at indgive høringsvar.

Med dette forslag anbefaler vi, at det generelle tilskud til følgende muskarinreceptor antagonist bortfalder: flavoxat, oxybutynin, solifenacin, trospium, darifenacin og fesoterodin og kun tolterodin bevarer generelt tilskud. Dette skyldes, at lægemidlerne er vurderet ligeværdige med hensyn til effekt, og der er store prisforskelle.

Vi anbefaler desuden, at tilskuddet til mirabegon klausuleres til de patienter, der ikke kan behandles med en muskarinreceptor antagonist med generelt tilskud.

Med venlig hilsen



Anders Beich

Formand, Dansk Selskab for Almen Medicin

Stockholmsgade 55, st.
2100 København Ø

T: 7070 7431
dsam@dsam.dk
www.dsam.dk

Nikolai Laursen

Fra: Medicintilskud
Sendt: 30. november 2017 07:55
Til: Diana Ina Lauritzen
Emne: Dansk selskab for geriatri

Kategorier: GoPro Portal: Gemt under sagstype: 2017100643 - Revurdering - G04BD OAB og inkontinens - Medicintilskudsnaevnet - Åben

Med venlig hilsen

Charlotte Hansen
Kontorfuldmægtig
T (dir) +45 44 88 91 94
ch@dkma.dk

Lægemiddelstyrelsen
Enhed for apoteker og medicintilskud
T +45 44 88 96 96
dkma@dkma.dk

-----Oprindelig meddelelse-----

Fra: Lotte Sejr Kiring [mailto:lotte.sejr@kiring.com]
Sendt: 29. november 2017 21:45
Til: medicintilskudsnaevnet <medicintilskudsnaevnet@dkma.dk>
Emne: VS: Medicintilskudsnaevnets forslag til fremtidig tilskudsstatus for lægemidler til behandling af overaktiv blæresyndrom og inkontinens

Til medicintilskudsnaevnet

Dansk Selskab for Geriatri har ingen kommentarer.

Mvh Lotte Kiring, sekretær, DSG

Medicintilskudsnet
Sekretariatet
Axel Heides Gade 1
2300 København S

Høringsvar over forslag til tilskudsstatus for medicin mod overaktiv blære

Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi (DSOG) og Dansk Urogynækologisk Selskab (DUGS) har følgende kommentarer til Medicintilskudsnetts forslag af 25. oktober 2017 til tilskudsstatus for lægemidler mod overaktiv blæresyndrom og inkontinens:

Som faglige selskaber kan vi som udgangspunkt bakke op om, at der vælges billigste behandling. Aktuelt er billigste præparat Tolterodin, men priserne varierer betydeligt, hvorfor det kan synes uheldigt at vælge ét bestemt præparat. Man kunne i stedet vælge at lave fri substitution mellem de enkelte præparater, så det altid billigste præparat skulle udleveres. Dette ville dog kræve, at virkning og bivirkning er ens for de forskellige præparater – hvilket Medicintilskudsnet antager.

Der er dog variation i bivirkningsprofilen for de forskellige stoffer. Noget som er en stor del af den kliniske hverdag og som afspejler sig i forbrugernes accept af behandlingen. Det er vist, at flest fortsætter med behandling med Trosipiumchlorid, der har en bivirkningsprofil, der adskiller sig fra de øvrige præparater (Brostrøm 2009). Således har præparatet færre bivirkninger i centralnervesystemet end de øvrige præparater ligesom der er færre interaktioner.

Med den nuværende ændring forringes muligheden for en individualiseret behandlingsstrategi. Specielt skrøbelige gamle og kognitivt påvirkede patienter tåler dårligt anticholinerg behandling og hos disse patienter umuliggøres førstevalgsbehandling med Mirabegron.

Vi vil derfor anbefale, at det ikke alene er Tolterodin, der bevarer generelt tilskud, idet dette vil indebære en ikke ubetydelig administrativ belastning med udfærdigelse og behandling af ansøgninger om tilskud til alternative præparater.

Med venlig hilsen

Thomas Larsen, Formand
Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi

Marianne Glavind-Kristensen, Formand
Dansk Urogynækologisk Selskab



Pfizer ApS
Lautrupvang 8 - 2750 Ballerup
Tlf: 44 20 11 00 - Fax: 44 20 11 01
www.pfizer.dk
CVR-nr. 66 35 19 12

Medicintilskudsnet
Axel Heides Gade 1
2300 København S

Att.: Diana Ina Lauritzen

E-mail: medicintilskudsnaevnet@dkma.dk

Ballerup den 24. januar 2018

Materiale vedrørende Fesoterodin (TOVIAZ[®], depottabletter) til revurdering af tilskudsstatus for lægemidler mod overaktiv blæresyndrom og inkontinens

I forbindelse med Medicintilskudsnetts revurdering af tilskudsstatus for lægemidler mod overaktiv blæresyndrom og inkontinens ønsker Pfizer, at dette brev indgår i netnets arbejde med henblik på den fremtidige tilskudsstatus for Fesoterodin (TOVIAZ[®]). Brevet er fremsendt per e-mail til medicintilskudsnaevnet@dkma.dk inden for fristen 25. januar 2018.

Opsummerende konklusioner om Fesoterodin (TOVIAZ[®]) til behandling af symptomer ved OAB

- TOVIAZ[®] har, som det nyeste antikolinerge behandlingsalternativ, flere farmakologiske fordele:
 - Affinitet for M2/M3 receptorer i blæren – TOVIAZ[®] virker både relakserende på blærevæggen og hindrer kontraktion
 - TOVIAZ[®] er et P-gp substrat, har lav fedtopløselighed og høj molekylvægt, hvilke alle bidrager til lav blodhjernebarriere passage
 - Omdannes til den aktive metabolit 5-HMT udenom leveren - lav inter-individuel variabilitet
- TOVIAZ[®] effekt er veldokumenteret på alle kardinal-symptomer ved overaktiv blære, såsom Urgency, tranginkontinens, polakisuri og nykturi og TOVIAZ[®] superioritet sammenlignet med tolterodin er veldokumenteret i kliniske studier
- I en EBM Cochrane-analyse af OAB (Madhuvrata et al., 2012) fremhæves TOVIAZ[®] over tolterodin depottabletter på grund af superior effekt
- TOVIAZ[®] udviser milde, typisk antikolinerge bivirkninger som fx mundtørhed. Der er meget få alvorlige bivirkninger og ingen dokumentation for yderligere risiko hos patienter med eksisterende hjertesygdom, forhøjet blodtryk og/eller eksisterende kognitiv dysfunktion
- TOVIAZ[®] er det bedst dokumenterede lægemiddel til behandling af OAB hos ældre patienter over 65år (ca. 70% af Danske OAB patienter i farmakologisk behandling er +65år)
- TOVIAZ[®] kan dosisdispenseres, så behandlingen kan tilpasses den enkelte patient
- TOVIAZ[®] fleksibel 4mg/8mg dosering har den bedste risk-benefit profil af alle nuværende farmakologiske behandlingsalternativer på det danske marked
- Den samlede medicinomkostning vil være lavere (udgiftsneutral), ved at inkludere TOVIAZ[®] som andet valg efter tolterodin, i forhold til tilskudsnetts nuværende forslag

På baggrund af ovenstående argumenter, uddybet forstående, og medsendte dokumentation mener Pfizer det er vigtigt, at relevante danske patienter opretholder tilskud til behandling med TOVIAZ[®]. Anbefalingen i sin helhed kan findes bagerst i dette hørings svar på side 13.



Contents

Introduktion	3
Behandling af OAB	3
Motivation af terapeutisk værdi.....	4
Internationale rapporter og retningslinjer for behandlingen af OAB	4
Sammendrag af overordnet terapeutisk værdi af behandlingen med TOVIAZ®.....	5
Behovet for en individuel tilgang til behandlingen af OAB	6
Dosering.....	6
TOVIAZ® efter sub-optimalt behandlingsrespons på Tolterodine ER	6
Data ved behandling af ældre	7
TOVIAZ® vs. behandlingsalternativer ved OAB	8
Metode	9
Udvalgte resultater	9
Sensitivitetsanalyse	11
Diskussion	11
Konklusion	11
Økonomiske konsekvenser af Medicintilskudsnettets forslag til behandlingsalgoritme sammenlignet med konsekvenserne af et alternativt forslag til behandlingsalgoritme fremsat af Pfizer	12
Anbefaling	13
Oversigt over medsendte appendix.....	15
Referencer	15

Introduktion

Der vil i nedenstående gives et overblik og en kort opsummering over de vigtigste kliniske og sundhedsøkonomiske argumenter for fortsat rationelt at have TOVIAZ® tilgængeligt til gavn for danske patienter med OAB symptomer.

En mere detaljeret gennemgang af studierne nævnt i nedenstående kan findes i Appendix 1.

Behandling af OAB

Den farmakologiske behandling af overaktiv blæresyndrom (OAB) kan inddeles i to lægemiddelgrupper: De antikolinerge muskarinreceptor antagonist og β 3-agonister. Yderligere står der i Medicintilskudsnævnets skriv, at begge lægemiddelgrupper virker blærerelakserende. Det er rigtigt, at TOVIAZ® virker blærerelakserende, men en tilsvarende vigtig egenskab er, at TOVIAZ® også hindrer kontraktionen af blæren. Begge egenskaber er vigtige, når man skal behandle patienter med OAB (Heesakkers et al 2017)

I nedenstående figur ses fordelingen af Danske patienter behandlet med ATC G04BD (Midler mod hyppig vandladning og inkontinens) i 2016. Herfra ses at ældre patienter over 65år udgør ca. 70% af de farmakologisk behandlede i Danmark. Som vises senere er mange af disse ældre patienter komplekse at behandle og modtager i forvejen behandling for anden sygdom.

Tabel 1: Antal personer behandlet med ATC G04BD (Medstat.dk, egen virkning, 2018)

Alder	Antal personer	%-vis fordeling
0 - 4 år	11	0,0%
5 - 9 år	914	2,1%
10 - 14 år	407	0,9%
15 - 19 år	166	0,4%
20 - 39 år	1.337	3,0%
40 - 64 år	10.721	24,4%
65 - 79 år	20.111	45,7%
80+	10.352	23,5%

I Danmark og internationalt er en af grundpillerne i den farmakologiske behandling af OAB de antikolinerge lægemidler (European Association of Urology. 2015).

De antikolinerge lægemidler til behandlingen af UUI ('Urgency urininkontinens') er forskellige i deres farmakologiske profiler ift. receptoraffinitet og virkemåde, farmakokinetiske egenskaber

(fedtopløslighed og halveringstid) og formulering. Der er ligeledes stor forskel i datagrundlaget for de forskellige lægemidler, og derfor understreges vigtigheden af at have et veldokumenteret, antikolinergt behandlingsalternativ til tolterodin.

Motivation af terapeutisk værdi

Det er vigtigt at behandlingen forløber så problemfrit som muligt, da symptomerne, uanset oprindelsen, på overaktiv blære, har en betydelig negativ indvirkning på livskvaliteten for den enkelte, både psykisk og fysisk, socialt, familiært, seksuelt og professionelt. (Garely et. al., 2002; Abrams et al., 2000; Kelleher, 2000, Davila et. al, 2002).

I medicintilskudsnævnets indstilling til fremtidig lægemiddelstatus fremstilles følgende:

- *Den farmakologiske behandling af OAB består af to lægemiddelgrupper. De antikolinerge lægemidler (muskarinreceptorantagonisterne tolterodin, trospiumchlorid, solifenacin, fesoterodin, darifenacin, oxybutynin) og β 3-agonister (mirabegon)*
- *Alle lægemiddelstofferne er vurderet ligeværdige med hensyn til effekt, men har forskellige bivirkningsprofil og interaktions potentiale*

I henhold til denne ligestilling anmodes om at følgende oplysninger inddrages i Medicintilskudsnævnets overvejelser inden endelige afgørelse

- De internationale retningslinjer for behandling af OAB
- Sammendrag af den terapeutiske værdi ved behandlingen med TOVIAZ®
- Behovet for en individuel tilgang til behandlingen af OAB

Internationale rapporter og retningslinjer for behandlingen af OAB

I AUA/SUFU guidelines (American Urology Association, 2014) fremhæves det, at hvis en patient oplever utilstrækkelig symptom kontrol og/eller uacceptable bivirkninger med ét antimuskarint lægemiddel, så kan en dosisjustering, eller et andet antimuskarint lægemiddel eller β 3-adrenoreceptoragonist overvejes.

I de Europæiske retningslinjer (European Association of Urology, 2015) fremsættes antimuskarine lægemidler som første-linje behandling af OAB. Der fremstilles ligeledes at et skift mellem antimuskarine lægemidler kan være nyttigt i tilfælde af utilstrækkelig terapeutisk respons eller ved uønskede bivirkninger. Der fremhæves også, at neurologiske patienter kan have fordel af en højere dosis end anbefalet eller en kombination af forskellige antimuskarine lægemidler. Der fremstilles tilmed en forventning om langsigtet gavnlig effekt på nyrefunktionen ved langvarig brug af antimuskarine lægemidler.

I EBM Cochrane-analysen (Madhuvrata et al., 2012) af OAB fremsættes anbefalinger om anvendelse af antikolinerge lægemidler. Tolterodin ER (Extended Release) foretrækkes over oxybutynin pga. en lavere risiko for mundtørhed. TOVIAZ® foretrækkes over tolterodin ER på grund af superior effekt. Forfatterne konkluderer yderligere, at der var insufficiante data fra studierne af de andre antikolinerge lægemidler til at drage nogle konklusioner.

Sammendrag af overordnet terapeutisk værdi af behandlingen med TOVIAZ®

Baseret på den tilgængelige dokumentation kan den terapeutiske værdi af TOVIAZ® opsummeres som nedenstående. Hvis der ønskes en uddybende gennemgang af studier og resultater henvises til Appendix 1: 'Clinical Benefits of fesoterodine (TOVIAZ®)'.

TOVIAZ® har en række terapeutiske fordele i forhold til de aktuelt eksisterende muskarinreceptor antagonist:

1. TOVIAZ® er et pro-drug, der hurtigt og effektivt hydrolyseres af altid tilstedeværende og ikke-specifikke esteraser til et 5-hydroxymethylderivat (5-HMT), der er den aktive metabolit. I kontrast til den CYP2D6-medierede metabolisering af tolterodin i leveren, er hydrolysning af TOVIAZ® via esteraser uafhængig af genotyper. Dermed giver behandling med TOVIAZ® et mere forudsigelig respons hos patienterne og mindre inter-individuelt variabilitet (Malhotra et al. 2009). Hydrolysen udenom leveren ved TOVIAZ® er også en fordel hos den ældre gruppe af patienter, idet en betragtelig antal af de ældre nedsat leverfunktion. Det kan omvendt være et problem, hvis man anvender tolterodin hos den ældre gruppe af patienter.
2. TOVIAZ® har en meget lav lipofilitet som medfører, at risikoen for passagen via blodhjernebarriere er minimal. Derudover har TOVIAZ® en høj molekyle vægt, som også mindsker risikoen for blodhjernepassage. Sidst men ikke mindst, er TOVIAZ® et P-gp substrat, er også er med til at sikre, at TOVIAZ® bliver holdt udenfor blodhjernebarrieren. Det er tre egenskaber ved TOVIAZ® som kan være med til at forklare den lave forekomst af kognitive bivirkninger (Kerdraon et al. 2014, Chancellor et al, 2012)
3. TOVIAZ® binder sig til de muskarine receptorer M2 og M3 i detrusor musklen i blæren (Chapple et al. 2002, Abrams et al. 2006). M2/M3 affiniteten er velbalanceret (Cardozo et al. 2010). Det forklares ved, at TOVIAZ® hindrer blærekontraktionen ved at blokere M3 receptorer på den ene side, og TOVIAZ® øger den relaxerende effekt ved at blokere M2 receptorer på den anden side. Denne komplementerende dobbelte effekt fører til en øgning i blærekapaciteten, og det medfører en forbedring af OAB symptomer, som også observeres i de kliniske studier (Heesakkers et al. 2017).
4. Effekten af TOVIAZ® er veldokumenteret i flere dobbeltblindede, randomiserede studier. I alle studier er "Urgency" og/eller "Urinary Urgency Incontinence", (begge er vigtige symptomer på OAB), blevet målt som primært endepunkt (Wagg et al.2017).
5. TOVIAZ® 4mg og 8mg havde en signifikant forbedrende effekt på OAB symptomer i de to store, 12-ugers, randomiserede, dobbeltblindede fase 3 registreringsstudier vs. placebo (Chapple et al, 2007, Nitti et. al, 2007). De observerede bivirkninger var typisk antimuskarine. Mundtørhed var den mest almindelige rapporterede bivirkning og den forekom oftere med en højere dosis. De fleste patienter betegnede bivirkningen mundtørhed som 'mild' eller 'moderat' og den førte kun til seponering af behandling i ganske få tilfælde. I et 12-ugers studie (Wagg et al, 2013) var det kun 2,6% af patienter, som mente, at mundtørhed var af så generende grad, at de ville betegne den som alvorlig.

6. TOVIAZ® har en veldokumenteret sikkerhedsprofil og er veldokumenteret. I et 24-ugers studie (Van Kerrebroeck et al, 2010) var behandlingstilfredshed et sekundært endepunkt, som blev vurderet af patienter der forblev på TOVIAZ®. 97% af de 61% som fortsat blev behandlet med TOVIAZ® udtrykte, at de var tilfredse, meget tilfredse eller yderst tilfredse med behandling med TOVIAZ® (n=239/417).
7. TOVIAZ® har ingen/meget få kardio/cerebrovaskulære bivirkninger (SmPC 2017). Der er ikke påvist forlængelse af QT intervallet. Det betyder, at patienter med allerede eksisterende hjertesygdom, forhøjet blodtryk og/eller kognitive dysfunktion kan ordineres TOVIAZ®
8. Superioriteten af TOVIAZ® 8 mg sammenlignet med tolterodin ER 4 mg er blevet dokumenteret i to store, randomiserede, dobbelt-blindede, 12-ugers studier. (Hershorn et. Al, 2010, Kaplan et. Al, 2011). Pfizer er til dato stadig det eneste selskab der har udført et klinisk head-to-head i FDA format med henblik på at bevise signifikant superioritet mellem to anti-muskarine lægemidler.

Behovet for en individuel tilgang til behandlingen af OAB

Dosering

TOVIAZ® fås i to doser, der har vist effekt i to placebokontrollerede multicenter-dobbeltblindstudier. Derudover viste en samlet analyse (Khullar et al, 2009) af de to kliniske studier, et dosis-responsforhold med betydeligt bedre resultater i OAB symptomer for TOVIAZ® 8mg vs TOVIAZ® 4mg. Det giver lægen fleksibilitet og dermed mulighed for ikke kun at påbegynde, men også at tilpasse behandling til patienten. En øgning af dosis er rekommanderet og kan være nødvendig for at give en endnu forbedret klinisk effekt, idet det associeres med en signifikant forbedring af de subjektive og objektive klinisk parametre, både på kort og lang sigt.

TOVIAZ® efter sub-optimalt behandlingsrespons på Tolterodine ER

Effekten og tolerabiliteten af TOVIAZ® 8mg hos patienter der responderer sub-optimalt på Tolterodine ER 4mg blev undersøgt i et randomiseret, dobbelt-blindet, placebo-kontrollet studie (Cardozo et. al, 2013, Kaplan et. al, 2013, Kaplan et. Al, 2014). Inkluderede patienter med OAB symptomer inkl. UUI blev behandlet med tolterodine ER 4mg i en 2 uger, ikke-blindet, indkørselsperiode. En post-hoc analyse af de to ugers ikke-blindede behandling viste at 68% af patienterne opnåede en ≤50% reduktion i UUI episoder (median reduktion, 15%) og blev vurderet som delvise respondenter. 32% af patienterne viste en >50% reduktion i UUI under indkørselsperioden (median reduktion, 80%) blev vurderet som 'gode' respondenter. De delvise respondenter blev derefter randomiseret til enten TOVIAZ® 8mg eller placebo i 12 uger. Patienter behandlet med TOVIAZ® 8mg havde signifikant større reduktion i UUI end patienter der fik placebo i uge 12 (primært endepunkt; TOVIAZ® 8 mg, -2.4; placebo, -1.9), 'Urgency episodes' og forbedrede deres score signifikant på PPBC ('Patient Perception of Bladder Condition'), UPS ('Urgency Perception scale'), OAB-q symptom spørgeskema og HRQL ('Health related quality of life') spørgeskema versus placebo iblandt patienter der tidligere havde et sub-optimalt respons på behandling med Tolterodine ER 4mg. Andelen af patienter med 50% og 70% reduktion i UUI episoder (70% vs. 57% og 59% vs. 44%) var også signifikant højere med TOVIAZ® 8mg versus placebo i uge 12.

Data ved behandling af ældre

Behandlingen af OAB i ældre patienter kan kompliceres af komorbide tilstande og polyfarmaci. Pfizer har udført kliniske studier hos patienter ≥ 65 år for at afprøve effekt og sikkerhed af TOVIAZ[®] hos ældre patienter. Resultaterne viser, at TOVIAZ[®] overordnet er en effektiv og veltolereret behandling til ældre patienter, inklusiv dem der opfylder kriterierne for definitionen "svagelige".

I et 12-ugers, randomiseret, dobbeltblindet placebo-kontrolleret studie (DuBeau, 2014) med 562 patienter ≥ 65 år der blev klassificeret som 'skrøbelige ældre', er en medicinsk kompleks ældre population defineret ved en score ≥ 3 på 'Vulnerable Elders Survey' (VES-13).

Den gennemsnitlige alder var 75 år og tæt på 50% af patienterne var ≥ 65 år. Patienterne havde i gennemsnit 8 komorbide sygdomme og blev behandlet med otte andre lægemidler samtidigt. Studiet viste at TOVIAZ[®] signifikant forbedrede OAB symptomerne og samtidigt scorede signifikant højere på patientrapporterede parametre. Der var ingen problemer med tolerabilitet eller sikkerhed i den skrøbelige og ældre population. Mundtørhed (fesoterodine, 23%; placebo, 6%) og forstoppelse (fesoterodine, 11%; placebo, 4%) var de mest almindelige bivirkninger. Der blev ikke registreret nogen signifikant ændring i kognitiv funktion målt med 'Mini-Mental State Examination' (MMSE) efter 12-ugers behandling med TOVIAZ[®].

I et 24-ugers studie (Wagg et. al, 2013, Wagg et. al, 2013) blev 785 patienter ≥ 65 år behandlet med fleksibel dosis TOVIAZ[®] (4 or 8mg) eller placebo i en 12-ugers randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret fase. Alle patienterne blev efterfølgende behandlet med TOVIAZ[®] i en 12-ugers, ikke-blindet fase. TOVIAZ[®] patienterne påbegyndte behandlingen med 4mg og kunne øge dosis i uge 4 eller uge 8 og sænke dosis i uge 8 (imitation for placebo). I uge 8 valgte 64% af de TOVIAZ[®] behandlede og 71% af de placebo-behandlede patienter at optrappe deres dosis til 8 mg..

Patienterne i studiet var i gennemsnit 73 år - omkring 33% af patienterne var ≥ 75 år. Efter de første 12 ugers behandling blev der i gruppen med TOVIAZ[®] observeret signifikante fald i antallet af 'Urgency episodes' (primært endepunkt) (all $P < 0.01$ vs. Placebo). TOVIAZ[®] forbedrede også OAB-q (symptom gene spørgeskema) og total HRQL (Health Related Quality of Life) score, samtidigt med scoren for alle individuelle HRQL områder (alle $P < 0.05$). TOVIAZ[®] resulterede i forbedringer på 'Treatment Benefit Scale', PPBC ('Patient Perception of Bladder Condition') og UPS ('Urgency Perception scale') (all $P \leq 0.0009$). Patienterne der initialt blev behandlet med TOVIAZ[®] i den ikke-blindede fase bevarede forbedringerne i OAB symptomer, og de patienter der skiftede fra placebo til TOVIAZ[®] opnåede forbedringer tilsvarende til de patienter, som fik TOVIAZ[®] igennem hele studieperioden. De mest almindelige bivirkninger blandt disse ældre patienter (mundtørhed, forstoppelse) svarede til de rapporterede bivirkninger i studier med yngre populationer. Ingen klinisk relevante kognitive forandringer blev observeret på Mini-Mental State Examination (MMSE) efter 12-ugers dobbelt-blindet TOVIAZ[®] behandling.

Den kognitive effekt af TOVIAZ[®] blev også adresseret direkte i et dobbelt-blindet, overgangsstudie af 20 raske mandlige og kvindelige frivillige fra 65 år til 84 år (Kay et. al, 2012). Der blev ikke observeret nogle signifikante ændringer i CogState-testen (en objektiv computerbaseret batteri af tests) eller i Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) med TOVIAZ[®] 4mg eller 8mg sammenlignet med placebo.

Til sammenligning blev der vist en signifikant nedgang i testscores for den aktive kontrol alprazolam sammenlignet med placebo.

I en nyligt publiceret poollet analyse (Wagg et al., 2017) af 10 dobbeltblindet, placebokontrollerede studier med i alt 4040 patienter over 65 år, konkluderer forfatterne, at TOVIAZ® kan forbindes med en statistisk og klinisk signifikant forbedring i de fleste sygdomsrelaterede og patientrapporterede variabler sammenlignet med placebo. Observerede CNS-bivirkninger kan ikke kædes sammen med brugen af TOVIAZ®. Baseret på analysen konkluderer forfatterne, at den kliniske effekt og sikkerhed bekræftes for anvendelsen af TOVIAZ® til OAB hos patienter over 65 år.

I LUTS-FORTA (Lower Urinary Tract Symptom - Fit For The Aged) studiet (Oelke et al., 2014), som er et evidensbaseret studie, hvor man har undersøgt behandlingen af LUTS (OAB og BPH) hos patienter over 65 år finder forfatterne at blandt lægemidler til behandling af OAB er det kun TOVIAZ®, som kan klassificeres som gavnlige (FORTA B) i behandlingen af ældre og/eller svagelige ældre. Majoriteten af lægemidler til behandling af OAB blev rated som tvivlsomme (FORTA C): Darifenacin, mirabegron, oxybutynin ER, solifenacin, tolterodine og trospium. Slutteligt blev oxybutynin klassificeret som at lægemidlet bør undgås (FORTA D).

I et review af de Europæiske Guidelines (EAU) (Heesakker et. al, 2017) fra den 32. EAU kongres afholdt i London, marts 2017, konkluderer forfatterne følgende: 1) Antimuskarine lægemidler anbefales til behandling af symptomer på OAB (grade A) 2) Symposiet fokuserede på 3 udsatte patientgrupper: kvinder med genitalprolaps eller GSM ('Genitourinary syndrome of menopause'), patienter med risiko for kognitiv forringelse og ældre patienter. Forfatterne konkluderer, at TOVIAZ®'s farmakologiske egenskaber tilbyder troværdige, kliniske fordele til behandlingen af alle tre grupper. 3) TOVIAZ® er et P-gp substrat, som medfører begrænset evne til at krydse blod-hjerne barrieren, hvilket kan forklare manglen på negative effekter på CNS observeret i de kliniske studier med TOVIAZ®. 4) TOVIAZ® har været bredt undersøgt hos ældre og er det eneste antikolinerge lægemiddel indikeret til behandlingen af OAB, der er rated B (gavnlig (*beneficial*)) jf. LUTS-FORTA klassifikation for nedre urinvejssymptomer.

TOVIAZ® vs. behandlingsalternativer ved OAB

Pfizer har gennemført en såkaldt 'Multi-Criteria Decision'-Analyse (MCDA) af forholdet mellem risici og fordele (risk-benefit) ved de nuværende tilgængelige farmakologiske behandlingsalternativer. MCDA er baseret på EMA (European Medicines Agency) accepteret metode (EMA, 2009; Hallgreen et. al, 2016; Hughes et. al, 2016; Mt-Isa, 2016).

Anvendelsen af MCDA kombineret med de inkluderede lægemidlers præstation på fire gunstige effekter og syv ugunstige effekter, sammenholdt med en vægtning af den relative vigtighed af disse effekter, gør det muligt at fremstille og sammenholde risici og fordele på tværs af behandlingsmulighederne.

Rapporten i sin helhed er ved at blive indgivet til international, peer-reviewed akademisk publikation, og en online offentliggørelse på nuværende tidspunkt kan påvirke sandsynligheden for udgivelse negativt. Derfor kan rapporten i sin helhed ikke vedlægges her til dette høringsvar.

De relevante medlemmer af Medicintilskudsnet og Lægemiddelstyrelsen kan få den fulde rapport med detaljer tilsendt til konfidentielt gennemsyn ved henvendelse til Pfizer.

Nedenfor kan findes et uddrag af de vigtigste og mest relevant elementer.

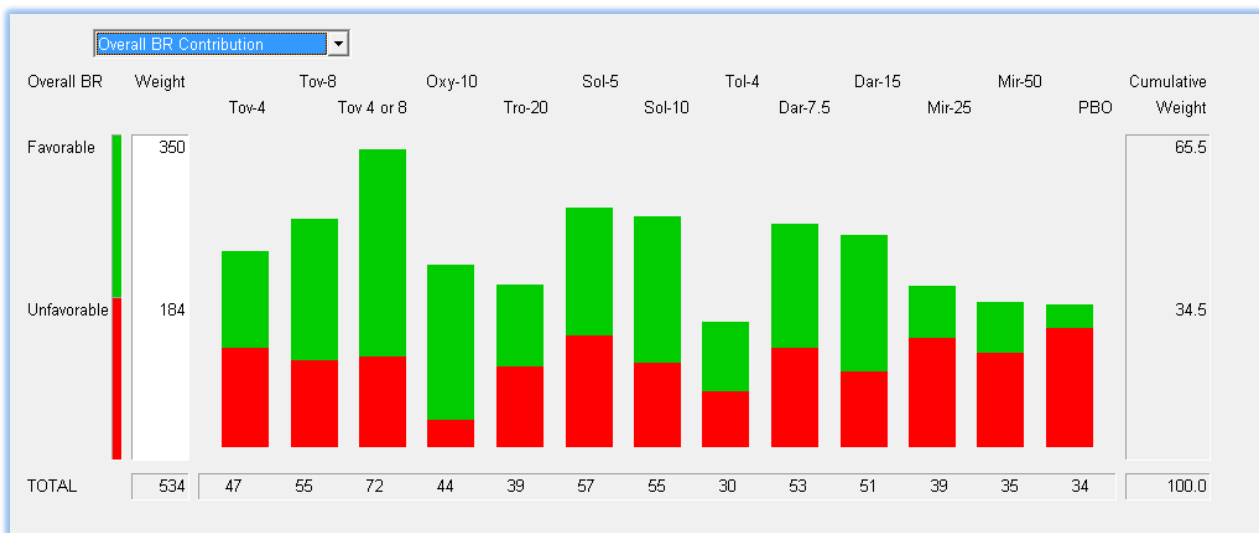
Metode

Der henvises til Appendix 2: MCDA methodology and sources for en gennemgang af metode og kilder.

Udvalgte resultater

Hermed følger udvalgte resultater fra rapporten:

Figure 1: Den overordnede 'risk-benefit' af de 12 behandlingsalternativer og placebo: Figuren viser de på 'Favorable' og 'Unfavorable' effekter, hvor grøn betyder mere effekt og rød betyder mere sikkerhed



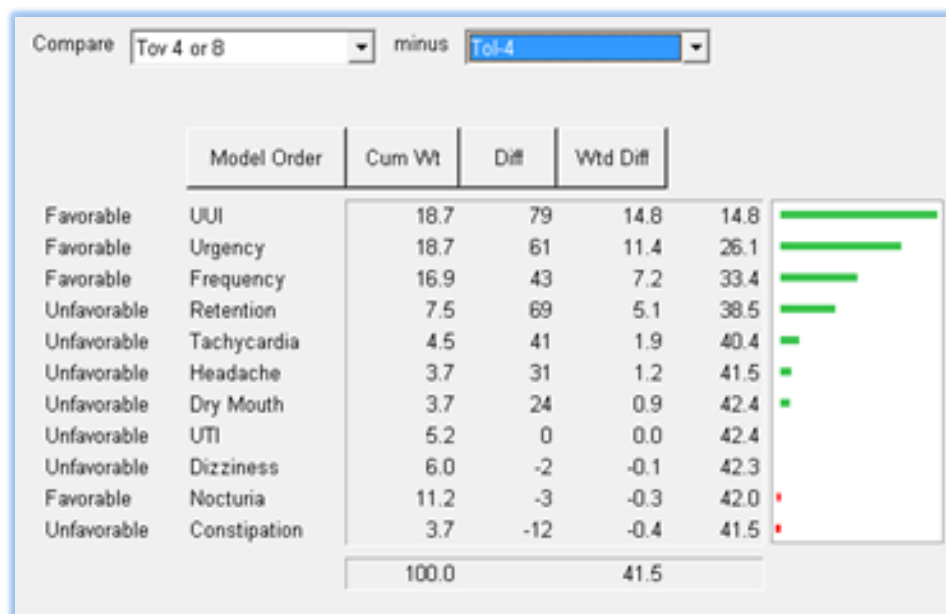
Det fremstår tydeligt at TOVIAZ® fleksibel 4mg eller 8mg dosering giver den største effekt med en fornuftig sikkerhedsprofil og at TOVIAZ® 8mg er sammenligning med de næste bedst scorende behandlingsalternativer som solfenacine 5mg og 10mg og darifenacine 7.5mg og 15mg.

De overordnede vægtede scores er opsummeret i nedenstående tabel:

fesoterodine 4mg or 8 mg	72
solifenacine 5mg	57
solifenacine 10mg	55
fesoterodine 8 mg	55
darifenacine 7.5mg	53
darifenacine 15mg	51
fesoterodine 4 mg	47
oxybutinin 10mg ER	44
tropium 20mg	39
mirabegron 25mg	39
mirabegron 50mg	35
placebo	34
tolterodine 4mg ER	30

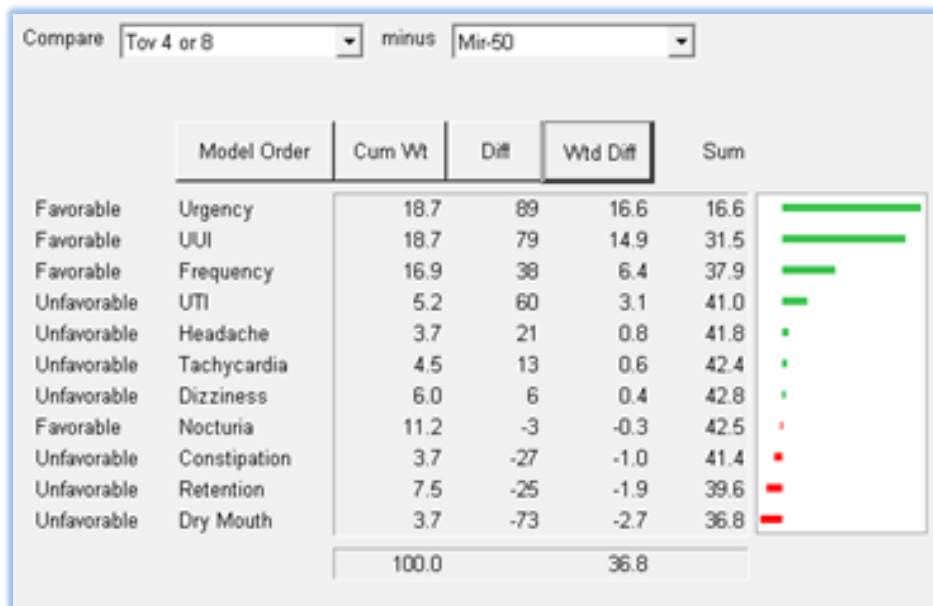
De følgende analyser sammenligner TOVIAZ® fleksibel 4mg eller 8mg dosering med flere udvalgte behandlingsalternativer fremhævet af Medicintilskudsnet.

Figure 2: TOVIAZ® 4/8mg fleksibel dosering ift. tolterodin 4mg ER



Det fremgår af Figur 2 at TOVIAZ® 4/8mg fleksibel dosering klarer sig bedre end tolterodin 4mg ER på de følgende effektparametre: UII, Urgency, Frequency og Retention. Tolterodin 4mg ER klare sig ikke bedre end TOVIAZ® fleksibel 4mg/8mg dosering på nogen parametre.

Figur 3: TOVIAZ® 4/8mg fleksibel dosering ift. mirabegron 50mg



I figur 3 ses at TOVIAZ® fleksibel 4mg/8mg dosering klare sig bedre en mirabegron 50mg på de følgende effektparametre: Urgency, UUI, Frequency og UTI. Mirabegron 50mg klarer sig bedre en TOVIAZ® fleksibel 4mg/8mg dosering på Mundtørhed. Det er dog en relativt lille fordel og det gør ikke op for mirabegron 50mg's relativt dårlige effekt på Urgency, UUI, Frequency og UTI.

Sensitivitetsanalyse

Modellen var robust overfor en bred sensitivitetsanalyse, hvilket bekræfter at resultaterne forbliver relativt uændrede med selv signifikante ændringer i vægtninger eller underliggende data.

Sensitiviteten af konklusionen om at TOVIAZ® fleksibel 4mg/8mg dosering klarer sig bedre end tolterodin 4mg ER blev testet ved at sætte tolterodine 4mg ERs præstation kunstigt op på alle de favorable effekter til at være lig med det bedst præsterende behandlingsalternativ (f.eks. UUI og frequency). Sensitivitetsanalysen viste at TOVIAZ® fleksibel 4mg/8mg dosering stadig klarede sig bedre fra et risk-benefit perspektiv.

Diskussion

MCDA modellering fokuserer på at inkorporere data og kliniske vurderinger, og udforske resultaternes sensitivitet til upræcisheder i data, usikkerhed og forskellige holdninger der uundgåeligt opstår når data sammenlignes fra ikke-komparative kliniske studier. Det er derfor betryggende at resultaterne fra analysen er bredt på linje med de udgivne studier der støtter TOVIAZ® relative risk-benefit profil versus de eksisterende behandlingsalternativer (Lukacz 2017, Sebastianelli 2017, Cardozo 2010, Kerdraon 2012, Malhotra 2009, Kaplan 2011, Chapple 2007, Oelke 2015).

Konklusion

Rapporten konkluderer følgende:

- TOVIAZ® fleksibel 4mg/8mg dosering giver den højeste benefit med tilsvarende sikkerhedsprofil, hvilket resulterer i en favorabel risk-benefit profil sammenlignet med behandlingsalternativerne
- De tre hovedfordele for TOVIAZ® fleksibel 4mg/8mg dosering over behandlingsalternativerne er UUI, Urgency og Frequency
- Mirabegron 50mg er bedre end TOVIAZ® fleksibel 4mg/8mg dosering ift. Mundtørhed. Det er dog en relativt lille fordel og det gør ikke op for de relativt dårlige effektresultater på Urgency, UUI, Frequency og UTI
- Resultaterne af analysen er robuste på tværs af en bred serie af sensitivitetsanalyser

Økonomiske konsekvenser af Medicintilskudsnevns forslag til behandlingsalgoritme sammenlignet med konsekvenserne af et alternativt forslag til behandlingsalgoritme fremsat af Pfizer

I Medicintilskudsnevns forslag til indstilling for OAB behandling er den billigste muskarinantagonist tolterodin forslået til at bevare det generelle tilskud. Det vil dermed være førstevalg. Det forslås samtidigt, at mirabegon ændrer tilskudsstatus til generelt klausuleret tilskud og målrettes til patienter der ikke kan behandles med tolterodine.

Det er nedenfor illustreret, hvad den økonomiske konsekvens af denne algoritme vil være og sammenlignet med et forslag fremsat af Pfizer om at det bliver muligt at give TOVIAZ® som andet valg i stedet for Mirabegron.

I Medicintilskudsnevns eget materiale nævnes følgende dagsbehandlingspriser:

- 1,10 kr. for tolterodin
- 11,65 – 12,55 kr. for TOVIAZ®
- 12,51 kr. for mirabegon

Drop-out rate for tolterodine ER pga. bivirkninger (9,9%) og mangel på effekt (10%) estimeres totalt årligt til 19,9% (Kreder et al., 2002).

Med baggrund i data fra Medstat.dk og den historiske patienttilvækst fra 2015 til 2016 (se tabel nedenstående) estimeres det, at der i Danmark sættes omkring 1624 nye OAB patienter i farmakologisk behandling årligt.

Tabel 2: Udvikling i antal patienter (medstat.dk, egen virkning, 2018)

Personhenførbart salg (#personer)	2015	2016
G04BD (Midler mod hyppig vandladning og inkontinens)	42.395	44.019

Der regnes med 365 dage på et år og at frafald og opstart af behandling sker jævnt fordelt henover året. I nedenstående beregninger forholder vi os alene til nye patienter.

Alternativ 1: Medicintilskudsnevnets forslåede behandlingsalgoritme

- 1624 patienter starter i behandling på tolterodin = $(365 \text{ dage} * 50\%) * (1,10 \text{ kr.} * (80,1\% * 1624 \text{ patienter})) = 261.140,42 \text{ kr.}$
- 19,9% skifter jævnt hen over året til mirabegon = $(365 \text{ dage} * 50\%) * (12,51 \text{ kr.} * (19,9\% * 1624 \text{ patienter})) = 737.835,05 \text{ kr.}$

Samlet total udgift for medicinsk behandling af 1624 nye OAB patienter årligt = 998.975,46 kr., idet der ses bort fra udgifter til tolterodin ved de 19,9% patienter, som overgår til mirabegon initielt.

Alternativ 2: Ved opretholdelse af generelt klausuleret tilskud til TOVIAZ® (Pfizers forslag)

- 1624 patienter starter i behandling på tolterodin = $(365 \text{ dage} * 50\%) * (1,10 \text{ kr.} * (80,1\% * 1624 \text{ patienter})) = 261.140,42 \text{ kr.}$
- Pris 1: 19,9% skifter jævnt hen over året til TOVIAZ® = $(365 \text{ dage} * 50\%) * (11,65 \text{ kr.} * (19,9\% * 1624 \text{ patienter})) = 687.112,57 \text{ kr.}$ eller
- Pris 2: 19,9% skifter jævnt hen over året til TOVIAZ® = $(365 \text{ dage} * 50\%) * (12,55 \text{ kr.} * (19,9\% * 1624 \text{ patienter})) = 740.194,23 \text{ kr.}$
- Gennemsnit pris for TOVIAZ® (simpelt gennemsnit = 12,10): 19,9% skifter jævnt hen over året til TOVIAZ® = $(365 \text{ dage} * 50\%) * (12,10 \text{ kr.} * (19,9\% * 1624 \text{ patienter})) = 713.653,40 \text{ kr.}$

Den gennemsnitlige samlede medicinudgift for Alternativ 2, hvor lægen får mulighed for at udskrive TOVIAZ® med generelt klausuleret tilskud til patienter, der skal skifte fra tolterodin, vil være på 974.793,82 kr. (spændvidde: 948.252,99 – 1.001.334,65 kr.), idet der også her ses bort fra udgifter til tolterodin ved de 19,9% patienter, som overgår til mirabegon initielt.

Sammenlignes Alternativ 1 (Medicintilskudsnevnets indstilling) med Alternativ 2 (Pfizers forslag) så ses det, at Alternativ 2 vil være omkostningsbesparende for Sygesikringen i og med at den samlede gennemsnitlige udgift til medicin er 24.181,64 kr. lavere per år. Der er således tale om en rationel valgmulighed, der som et omkostningsbesparende eller i det mindste udgiftsneutral tiltag vil give lægen en ekstra behandlingsmulighed over for OAB patienten.

Anbefaling

På baggrund af de overstående kliniske og økonomiske argumenter:

- TOVIAZ® har, som det nyeste antikolinerge behandlingsalternativ, flere farmakologiske fordele:
 - Affinitet for M2/M3 receptorer i blæren – TOVIAZ® virker både relakserende på blærevæggen og hindrer kontraktion
 - TOVIAZ® er et P-gp substrat, har lav fedtopløselighed og høj molekylvægt, hvilke alle bidrager til lav blodhjernebarriere passage
 - Omdannes til den aktive metabolit 5-HMT udenom leveren - lav inter-individuel variabilitet



- TOVIAZ® effekt er veldokumenteret på alle kardinal-symptomer ved overaktiv blære, såsom Urgency, tranginkontinens, polakisuri og nykturi og TOVIAZ® superioritet sammenlignet med tolterodin er veldokumenteret i kliniske studier
- I en EBM Cochrane-analyse af OAB (Madhuvrata et al., 2012) fremhæves TOVIAZ® over tolterodin depottabletter på grund af superior effekt
- TOVIAZ® udviser milde, typisk antikolinerge bivirkninger som fx mundtørhed. Der er meget få alvorlige bivirkninger og ingen dokumentation for yderligere risiko hos patienter med eksisterende hjertesygdom, forhøjet blodtryk og/eller eksisterende kognitiv dysfunktion
- TOVIAZ® er det bedst dokumenterede lægemiddel til behandling af OAB hos ældre patienter over 65år (ca. 70% af Danske OAB patienter i farmakologisk behandling er +65år)
- TOVIAZ® kan dosisdispenseres, så behandlingen kan tilpasses den enkelte patient
- TOVIAZ® fleksibel 4mg/8mg dosering har den bedste risk-benefit profil af alle nuværende farmakologiske behandlingsalternativer på det danske marked
- Den samlede medicinomkostning vil være lavere (eller i det mindste udgiftsneutral), ved at inkludere TOVIAZ® som andet valg efter tolterodin, i forhold til tilskudsnavnets nuværende forslag. Der er således tale om et rationelt farmakoterapi valg.

Fremsættes følgende prioriterede anbefalinger:

1. Pfizer anbefaler, at alle patienter og især ældre over 65 fortsat har adgang til behandling med TOVIAZ® med generelt tilskud.
2. Hvis medicintilskudsnævnet på trods af ovenstående kliniske overvejelser fastholder nuværende foreslåede anbefaling ift. behandling med tolterodin som førstevalg, skal Pfizer opfordre til, at TOVIAZ® ændrer tilskudsstatus til generelt klausuleret tilskud ved behandling af OAB patienter, der har prøvet tolterodin indledningsvist uden succes. Det anses som rationelt med udgangspunkt i ovenstående kliniske argumentation og den illustrerede økonomiske konsekvens. Det vil give lægen endnu et værdifuldt klinisk alternativ til en lavere samlet omkostning for sundhedsvæsenet.

Mvh.,

Michael Blegvad Thomsen

Business Operations Manager

Pfizer Danmark

Tlf.: +45 31106745

E-mail: michael.thomsen@pfizer.com



Oversigt over medsendte appendix

Appendix 1: Clinical Benefit of fesoterodine (TOVIAZ®)

Appendix 2: MCDA methodology and sources

Referencer

- Abrams P., Andersson KE., Buccafusco JJ. et al. Muscarinic receptors: their distribution and function in body systems, and the implications for treating overactive bladder. *Br J Pharmacol.* 2006;148:565–578.
- Abrams, P., Kelleher, C.J., Kerr, L.A. & Rogers, R.G. Overactive bladder significantly affects quality of life. *Am J Man Care.* 2000;6:S580-590.
- Cardozo L, Kaplan S., Herschorn S. et al. A randomised controlled trial of fesoterodine in subjects with overactive bladder and suboptimal response to tolterodine extended release: results from the AFTER study [abstract]. *Eur Urol Suppl.* 2013;12: e740.
- Cardozo L., Khullar V., Wang JT et al. Fesoterodine in patients with overactive bladder syndrome: can the severity of baseline urgency urinary incontinence predict dosing requirement? *BJU Int.* 2010;106: 816-821.
- Chancellor MB., Staskin DR., Kay GG. et al. Blood-brain barrier permeation and efflux exclusion of anticholinergics used in the treatment of overactive bladder. *Drugs Ageing.* 2012 1;29:259-273.
- Chapple C, Van Kerrebroeck P, Tubaro A, et al. Clinical efficacy, safety, and tolerability of once-daily fesoterodine in subjects with overactive bladder. *Eur Urol.* 2007;52:1204-1212.
- Chapple CR., Yamanishi T. et Chess-Williams R. Muscarinic receptor subtypes and management of the overactive bladder. *Urology* 55 (Supplement 5A). 2002.
- Davila, G.W. & Neimark, M. The overactive bladder: prevalence and effects on quality of life. *Clin Obstet Gynaecol.* 2002;45,173-181.
- DuBeau CE., Kraus SR.,Griebing TL. et al. Effect of Fesoterodine in Vulnerable Elderly Subjects with Urgency Incontinence: A Double-Blind, Placebo Controlled Trial. *J Urol.* 2014;191:395-404.
- EMA (The European Medicines Agency), Risk-benefit Methodology Project, Doc. Ref. EMEA/108979/2009, London, 12 March 2009
- Garely, A.D. & Burrows, L.J. Current pharmacotherapeutic strategies for overactive bladder. *Expert Opin. Pharmacother.* 2002;3:827-833.
- Gormley EA, Lightner DJ, Burgio KL, Chai TC, Clemens QJ, Culkin DJ, Das AK, Foster HE, Scarpero HM, Tessier CD, Vasavada SP. Diagnosis and treatment of overactive bladder (non-neurogenic) in adults. *AUA/SUFU guideline*; May 2014



- Groen J, Pannek J, Castro-Diaz D, Del Popolo G, Gross T, Hamid R, Karsenty G, Kessler TM, Schneider M, 't Hoen L, Blok B. Summary of European Association of Urology (EAU) *Guidelines on Neuro-Urology*. *Eur Urol*. 2016;69:324–333.
- Hallgreen CE., Mt-Isa S., Liefucht A, Phillips LD, Hughes D, Talbot S, Asimwe A, Downey G, Genov G, Hermann R, Noel R, Peters R, Micaleff A, Tzoulaki I, Ashby D. Literature review of visual representation of the results of benefit–risk assessments of medicinal products. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2016; 25: 238–250. DOI: 10.1002/pds.3880
- Heesakkers J, Espuña Pons M, Tooze Hobson P, Chartier-Kastler E. Dealing with complex overactive bladder syndrome patient profiles with focus on fesoterodine: in or out of the EAU guidelines? *Res Rep Urol*. 2017;9:209-218.
- Herschorn S, Swift S, Guan Z, et al. Comparison of fesoterodine and tolterodine extended release for the treatment of overactive bladder: a head-to-head placebo-controlled trial. *BJU Int*. 2010;105:58-66.
- Hughes D, Waddingham E, Mt-Isa S, E Goginsky A, Chan E, Downey GF., Hallgreen CE., Hockley KS., Juhaeri J, Liefucht A, Metcalf MA., Noel RA., Phillips LD., Ashby D, Micaleff A. Recommendations for benefit–risk assessment methodologies and visual representations. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2016; 25: 251–262; DOI: 10.1002/pds.3958
- Kaplan S, Schneider T, Foote J, et al. Superior efficacy of fesoterodine over tolterodine extended release with rapid onset: a prospective, head-to-head, placebo-controlled trial. *BJU Int*. 2011;107:1432-1440.
- Kaplan SA, Cardoza L, Herschorn S, et al. Efficacy and safety of fesoterodine 8 mg in subjects with overactive bladder after a suboptimal response to tolterodine ER. *Int J Clin Pract*. 2014 Jun 4. [Epub ahead of print] doi: 10.1111/ijcp.12464.
- Kaplan SA, Herschorn S, Carlsson M, Ntanios F. Urgency urinary incontinence response rates in subjects with overactive bladder treated with fesoterodine 8 mg after suboptimal response to tolterodine extended release 4 mg: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [abstract]. *Neurourol Urodyn*. 2013;32:abstract 546.
- Kay GG, Maruff P, Scholfield D, et al. Evaluation of cognitive function in healthy older subjects treated with fesoterodine. *Postgrad Med*. 2012;124:7-15.
- Kelleher, C. Quality of life and urinary incontinence. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2000;14:363-7.9
- Kerdraon J., Robain G., Jeandel C. et al. Traitement anticholinergique de l'hyperactivite vesicale de la personne agee et ses impacts sur la cognition. Revue de la litterature. *Progres en Urologie* 2014;24: 677-681.
- Khullar V, Rovner E.S., et al. Dose response relationship of fesoterodine 4mg vs 8mg and onset of action in subjects with overactive bladder : results from a pooled analysis of 2 randomized trials. *University Medical Center* 5, 2009. Pfizer Inc.
- Kreder K, Mayne C, Jonas U. Long-Term Safety, Tolerability and Efficacy of Extended-Release Tolterodine in the treatment of Overactive Bladder. *Eur Urol*. 2002;41:588-595.



- Lucas MG, Bedretdinova D, Berghmans LC, Bosch JLHR, Burkhard FC, Cruz F, Nambiar AK, Nilsson CG, Tubaro A, Pickard RS. Guidelines on Urinary Incontinence. European Association of Urology; 2015.
- Lukacz ES, Santiago-Lastra Y, Albo ME, Brubaker L. Urinary Incontinence in Women: A Review. *JAMA*. 2017 Oct 24;318(16):1592-1604. doi: 10.1001/jama.2017.12137.
- Madhuvrata P, Cody JD, Ellis G, Herbison GP, Hay-Smith EJ. Which anticholinergic drug for overactive bladder symptoms in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 1: CD005429.
- Malhotra B., Gandelman K., Sachse et al. The Design and Development of Fesoterodine as a Prodrug of 5-Hydroxymethyl Tolterodine (5-HMT), the Active Metabolite of Tolterodine *Curr Med Chem*. 2009;16:4481-4489.
- Mt-Isa S, Hallgreen CE., Wang N, Callréus T, Genov G, Hirsch I, F. Hobbiger S, Hockley KS., Luciani D, Phillips LD., Quartey G, Sarac SB., Stoeckert I, Tzoulaki I, Micallef A and Ashby D. Balancing benefit and risk of medicines: a systematic review and classification of available methodologies. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2014; 23: 667–678. DOI: 10.1002/pds.3636
- Nitti VW, Dmochowski R, Sand PK, et al. Efficacy, safety and tolerability of fesoterodine for overactive bladder syndrome. *J Urol*. 2007;178:2488-2494.
- Oelke M, Becher K, Castro-Diaz D, Chartier-Kastler E, Kirby M, Wagg A, Wehling M. Appropriateness of oral drugs for long-term treatment of lower urinary tract symptoms in older persons: results of a systematic literature review and international consensus validation process (LUTS-FORTA 2014). *Age and Ageing* 2015;44:745–755.
- Sebastianelli A, Giorgio R,2 Kaplan SA, McVary KT ,4 Ignacio Moncada,5 Stavros Gravas,6 Christopher Chapple,7 Giuseppe Morgia,2 Sergio Serni1 and Mauro Gacci1. Systematic review and meta-analysis on the efficacy and tolerability of mirabegron for the treatment of storage lower urinary tract symptoms/overactive bladder: Comparison with placebo and tolterodine. *International Journal of Urology* (2017) doi: 10.1111/iju.13498
- Sicras-Mainar, Rejas J, Navarro-Artieda R, Aguado-Jodar A, Ruiz-Torrejón A, Ibáñez-Nolla J, Kvasz M. Antimuscarinic persistence patterns in newly treated patients with overactive bladder: a retrospective comparative analysis. *Int Urogynecol J*. 2014;25:485-492.
- Siumi, P, Seidman, L.S, Lama, D. A Multicenter, Prospective, Open-Label Study of Tolterodine Extended-Release 4 mg for Overactive Bladder: The Speed of Onset of Therapeutic Assessment Trial (STAT). *Clin Ther*. 2002;24:616-628.
- Van Kerrebroeck P.E.V., Heesakkers J., Berriman S. et al. Long-term safety, tolerability and efficacy of fesoterodine treatment in subjects with overactive bladder symptoms. *Int J Clin Pract*. 2010;64:584-593.
- Wagg A, Arumi D, Herschorn S, Cuesta JA, Haab F, Ntanios F, Carlsson M, Oelke M. A pooled analysis of the efficacy of fesoterodine for the treatment of overactive bladder, and the relationship between safety, co-morbidity and polypharmacy in patients aged 65 years or older. *Age and Ageing* 2017;0:1-7.



Pfizer ApS
Lautrupvang 8 - 2750 Ballerup
Tlf: 44 20 11 00 - Fax: 44 20 11 01
www.pfizer.dk
CVR-nr. 66 35 19 12

Wagg A, Foley S, Peters J, Nazir J, Kool-Houweling L, Scrine L. Persistence and adherence with mirabegron vs antimuscarinics in overactive bladder: Retrospective analysis of a UK General Practice prescription database. *Int J Clin Pract.* 2017;71:e12996. <https://doi.org/10.1111/ijcp.12996>.

Wagg A, Khullar V, Marschall-Kehrel D, et al. Flexible-dose fesoterodine in elderly adults with overactive bladder: results of the randomized, double-blind, placebo-controlled study of fesoterodine in an aging population trial. *J Am Geriatr Soc.* 2013;61:185-193.

Wagg A, Khullar V, Michel M, et al. Long-term safety, tolerability and efficacy of flexible-dose fesoterodine in elderly patients with overactive bladder: open-label extension of the SOFIA trial. *Neurourol Urodyn.* 2014;33:106-114.

Appendix 1: Clinical Benefits of TOVIAZ®

Contents

Clinical Benefits of TOVIAZ®	2
An unmet clinical need: patients with UUI experience greater burden.....	2
Clinical trials of fesoterodine	3
Pivotal phase III registration trials – Proving efficacy and tolerability.....	3
Long-term use: open-label extensions of pivotal phase III registration trials	3
Dose response: fesoterodine 8 mg vs fesoterodine 4 mg.....	3
Head-to-head (superiority) studies: fesoterodine vs tolterodine ER.....	4
Fesoterodine treatment after a sub-optimal response to tolterodine ER.....	4
Meeting the need for an individualized approach to OAB treatment.....	4
Flexible dosing	4
Use in elderly and vulnerable elderly patients.....	5
Patients with nocturnal urgency	6
Conclusions	6
References	7

Appendix 1: Clinical Benefits of TOVIAZ®

Clinical Benefits of TOVIAZ®

TOVIAZ® (fesoterodine fumarate), available as 4-mg and 8-mg extended-release tablets, is an antimuscarinic agent indicated for the treatment of overactive bladder (OAB) with symptoms of urge urinary incontinence (UUI), urgency, and frequency.

- The recommended starting dosage for fesoterodine is 4 mg once daily, and based on individual response and tolerability, the dosage may be increased to 8 mg once daily.
- A prospective, head-to-head trial demonstrated the superior efficacy of fesoterodine 8 mg in improving UUI episodes and other diary variables, as well as measures of health-related quality of life (HRQL) and other patient-reported outcomes, compared with the 4-mg dose.¹ These data confirmed the findings of an earlier, post hoc analysis of dose dependent superiority of fesoterodine 8 mg vs fesoterodine 4 mg.²
- Fesoterodine has demonstrated efficacy for the treatment of OAB symptoms and is particularly effective in improving UUI. Median percentage decreases in UUI episodes per 24 hours ranged from 67% to 100% among subjects treated with fesoterodine in clinical trials,^{1,3-8} and diary-dry rates (the proportion of subjects with ≥ 1 UUI episode on baseline bladder diary period with no UUI episodes on a subsequent diary) up to 64%.^{1,6-12}
- Improvements in patient-reported outcomes observed with fesoterodine, including measures of symptom bother, health-related quality of life (HRQL), and treatment response, support the fact that the benefit of fesoterodine in reducing OAB symptoms is clinically meaningful to patients.
- Currently, fesoterodine is the only antimuscarinic to be evaluated in head-to-head superiority trials against Tolterodine and has demonstrated superior efficacy to Tolterodine in reducing UUI episodes.^{7,8}
- Fesoterodine 8 mg significantly improved UUI episodes, micturitions, urgency episodes, and patient-reported outcomes measures over placebo in subjects who had shown a suboptimal UUI response after 2 weeks of treatment with Tolterodine; the fesoterodine 8 mg group also had significantly higher proportions of subjects with 50% and 70% improvement in UUI episodes than the placebo group.^{9,10}
- Fesoterodine has been evaluated in studies enrolling large populations of older subjects (aged ≥ 65 years) with OAB,^{11,12} including those who met criteria for vulnerable elderly (ie, individuals aged ≥ 65 years who are at high risk for functional decline or death within 2 years).¹¹ Fesoterodine has demonstrated safety and efficacy in these medically complex and costly vulnerable elderly patients.¹³
- Fesoterodine is generally well tolerated and has a side effect profile that is typical of antimuscarinic agents. The incidence rates of the most common adverse events, dry mouth and constipation, ranged from 13% to 36% and from 2% to 11%, respectively, and increase in a dose-dependent manner.^{1,3-12,14}

An unmet clinical need: patients with UUI experience greater burden

UUI is associated with comorbid conditions, including urinary tract infections (UTIs) and skin irritation,¹⁵ and an increased risk of falls attributed to the need to rush to the toilet to prevent urine leakage among elderly women (aged ≥ 75 years).¹⁶ In the United States, the estimated total cost of OAB in 2000, including direct costs related to routine care, treatment, and clinical sequelae and indirect costs related to lost productivity, was \$12 billion.¹⁷ UUI contributes to the direct costs of treating OAB

Appendix 1: Clinical Benefits of TOVIAZ®

symptoms through the need for treatment of incontinence-related comorbid conditions, including UTIs and skin irritation.¹⁵

Clinical trials of fesoterodine

Fesoterodine has been extensively studied in clinical trials, providing one of the largest bodies of evidence of efficacy, safety, and tolerability of any antimuscarinic in its drug class.

Pivotal phase III registration trials – Proving efficacy and tolerability

In 2 large, 12-week, randomized, double-blind, phase III registration trials,^{3,4} fesoterodine 4 and 8 mg significantly improved OAB symptoms, including the change from baseline in UUI episodes (fesoterodine 8 mg, -2.3; fesoterodine 4 mg, -1.9; placebo, -1.1) and micturitions (fesoterodine 8 mg, -2.0; fesoterodine 4 mg, -1.7; placebo, -1.0) and produced a significantly greater treatment response compared with placebo (fesoterodine 8 mg, 77%; fesoterodine 4 mg, 69%; placebo, 49%).² Adverse events reported with fesoterodine in the pivotal phase III trials were typical of the antimuscarinic drug class.¹⁸ Dry mouth was the most common adverse event reported with fesoterodine and occurred more often with the higher dose (fesoterodine 8 mg, 35%; fesoterodine 4 mg, 19%; placebo, 7%).² For most subjects, dry mouth was mild or moderate. Constipation also was more common with the higher fesoterodine dose (fesoterodine 8 mg, 6%, fesoterodine 4 mg, 4%; placebo, 2%).²

Long-term use: open-label extensions of pivotal phase III registration trials

In 2 open-label extensions of the pivotal phase III registration trials,^{1,19} the primary objective was to evaluate long-term safety and tolerability. Subjects entering the open-label phase started on fesoterodine 8 mg once daily but could decrease the dose to 4 mg after 4 weeks of treatment. Subsequent re-escalation to 8 mg was allowed, with dose changes permitted once per year.

Among the 417 subjects who entered the multinational phase III trial extension,¹⁹ 63% received fesoterodine for ≥ 2 years during double-blind and open-label treatment. Among all subjects, 71% chose to continue the higher (8 mg) fesoterodine dose for their respective duration of the open-label treatment. No new safety concerns were seen with long-term use of fesoterodine in either extension study and efficacy was maintained over a mean duration of exposure of 1.6 to 1.9 years.

Dose response: fesoterodine 8 mg vs fesoterodine 4 mg

To prospectively confirm the greater efficacy of fesoterodine 8 mg versus fesoterodine 4 mg suggested by post hoc data from the 2 pivotal phase III studies,^{3,4} a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial was conducted in patients with OAB symptoms, including ≥ 2 to < 15 UUI episodes per 24 hours (ClinicalTrials.gov ID: NCT01302067).¹ Subjects were randomized to fesoterodine 4 mg, fesoterodine 8 mg (4 mg for 1 week, followed by 8 mg for 11 weeks), or placebo once daily. At week 12, significantly greater improvements from baseline in the number of UUI episodes (primary endpoint; fesoterodine 8 mg, -3.1; fesoterodine 4 mg, -2.9; placebo, -2.2), micturitions, and urgency episodes per 24 hours, as well as scores on the Patient Perception of Bladder Condition (PPBC) and Overactive Bladder Questionnaire (OAB-q) Symptom Bother and HRQL scales, were demonstrated with fesoterodine 8 mg compared with placebo and fesoterodine 4 mg. The diary-dry rate (proportion of subjects with ≥ 1 UUI episode during the baseline diary period with no UUI episodes on subsequent diary period) was significantly higher with fesoterodine 8 mg versus placebo and fesoterodine 4 mg at week 12. Both doses of fesoterodine were well tolerated, with dry mouth (fesoterodine 8 mg, 26%; fesoterodine 4 mg, 13%, placebo, 3%) and constipation (fesoterodine 8 mg, 4%, fesoterodine 4 mg, 2%; placebo, 2%) the most frequently reported adverse events.

Appendix 1: Clinical Benefits of TOVIAZ®

Head-to-head (superiority) studies: fesoterodine vs tolterodine ER

To definitively demonstrate the superiority of fesoterodine 8 mg over tolterodine ER 4 mg, 2 large, randomized, double-blind, 12-week trials were conducted, which were statistically powered to detect differences between active treatment groups (fesoterodine vs tolterodine ER).^{7,8} To date, Pfizer is the only company to conduct the clinical trials required by the US Food and Drug Administration (FDA) to meet the standard of substantial evidence of superiority of one antimuscarinic over another for the treatment of OAB symptoms. In the first head-to-head trial, improvement from baseline to week 12 in UUI episodes (primary endpoint; fesoterodine 8 mg, -1.7; tolterodine ER 4 mg, -1.6; placebo, -1.5), mean voided volume (MVV), and scores on the PPBC, Urgency Perception Scale (UPS), and OAB-q Symptom Bother and HRQL scales was significantly greater with fesoterodine 8 mg compared with tolterodine ER 4 mg, and diary-dry rates were significantly higher in subjects receiving fesoterodine 8 mg than those receiving tolterodine ER 4 mg.⁷ These results were confirmed by the second head-to-head trial.⁸

Fesoterodine treatment after a sub-optimal response to tolterodine ER

The efficacy and tolerability of fesoterodine 8 mg in subjects who responded suboptimally to tolterodine ER 4 mg was assessed in a randomized, double-blind, placebo controlled trial.^{9,10,23} Enrolled subjects with OAB symptoms including UUI were treated with tolterodine ER 4 mg during a 2-week, open-label run-in period. Based on a post hoc analysis of the two week open-label period, 68% percent of subjects showed a $\leq 50\%$ decrease in UUI episodes (median decrease, 15%) and were considered partial responders, whereas 32% of subjects showed a $>50\%$ decrease in UUI during the run-in period (median decrease, 80%) were considered tolterodine ER responders.¹ Partial responders were subsequently to be randomized to treatment with fesoterodine 8 mg or placebo for 12 weeks. Subjects treated with fesoterodine 8 mg had significantly greater reductions in UUI episodes than subjects who received placebo at week 12 (primary endpoint; fesoterodine 8 mg, -2.4; placebo, -1.9) urgency episodes, and scores on the PPBC, UPS, and OAB-q Symptom Bother and HRQL scales versus placebo among subjects who previously showed a suboptimal response to tolterodine ER 4 mg ($\leq 50\%$ reduction of UUI episodes during 2-week run-in). Proportions of subjects with 50% and 70% decreases in UUI episodes (70% vs 57% and 59% vs 44%, respectively) were also significantly higher with fesoterodine 8 mg versus placebo at week 12 (all $P < 0.05$).^{9,10,23}

Meeting the need for an individualized approach to OAB treatment

Pfizer has conducted several key clinical trials examining the benefits of flexible dosing of fesoterodine and evaluating fesoterodine in patient populations of special interest, including the elderly and patients with specific OAB symptoms (UUI, nocturnal urgency).

Flexible dosing

The availability of 2 once-daily doses of fesoterodine (4 and 8 mg) provides clinicians and patients with the option of adjusting the dose to achieve the optimal balance between efficacy and tolerability. Fesoterodine has been evaluated in studies designed specifically to evaluate flexible dosing in a typical OAB population.

In a double-blind, placebo-controlled trial,⁶ 896 subjects with OAB were randomized to flexible doses of fesoterodine or placebo. Subjects in the fesoterodine group were started on 4 mg but could opt to increase the dose to 8 mg after 2 weeks of treatment (sham dose escalation for placebo); 63% of the

Appendix 1: Clinical Benefits of TOVIAZ®

fesoterodine group and 73% of the placebo group chose to increase the dose. At week 12, fesoterodine (4 or 8 mg) was significantly better than placebo in decreasing the mean number of micturitions (primary endpoint; fesoterodine, -2.9; placebo, -2.1) UUI episodes, and urgency episodes per 24 hours from baseline. These results may reflect real-world clinical practice because fesoterodine doses were adjusted based on individual treatment response.

Use in elderly and vulnerable elderly patients

The treatment of OAB in older patients can be complicated by comorbid conditions and polypharmacy. Pfizer conducted clinical trials in subjects aged ≥ 65 years to define the efficacy and safety of fesoterodine in elderly patients. Results indicate that overall, fesoterodine provides an efficacious and well-tolerated treatment for OAB symptoms in older patients, including those who meet criteria for vulnerable elderly.

A 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial enrolled 562 subjects aged ≥ 65 years who were considered vulnerable elderly, a medically complex elderly population defined as those with a score ≥ 3 on the Vulnerable Elders Survey (VES-13).¹¹ Subjects randomized to fesoterodine were initiated on the 4-mg dose. At week 4, the dose could be increased to 8 mg; subjects who escalated to 8 mg could return to 4 mg at any time during the study but could not re-escalate to 8 mg (sham escalation and de-escalation for placebo).

The mean age of all subjects was 75 years; approximately 50% of subjects were aged ≥ 75 years. Subjects had an average of 8 comorbid conditions and were treated with an average of 8 concomitant medications. More than 50% of subjects in the fesoterodine (53%) and placebo (64%) groups opted to increase their dose at week 4. After 12 weeks of treatment, decreases from baseline in the mean number of UUI episodes (primary endpoint; fesoterodine, -2.8; placebo, -2.2), micturitions, and urgency episodes per 24 hours were significantly greater with fesoterodine compared with placebo. Improvements from baseline to week 12 on the OAB-q Symptom Bother and HRQL scales were significantly greater with fesoterodine than placebo.

No new safety concerns arose in this vulnerable elderly population. Dry mouth (fesoterodine, 23%; placebo, 6%) and constipation (fesoterodine, 11%; placebo, 4%) were the most common adverse events. No significant changes were seen in cognitive function, as assessed with the Mini-Mental State Examination (MMSE), after 12 weeks of treatment with fesoterodine.

In a 24-week study, 785 subjects aged ≥ 65 years were treated with flexible-dose fesoterodine (4 or 8 mg) or placebo during a 12-week randomized, double-blind, placebo-controlled phase, and all patients were subsequently treated with fesoterodine during a 12-week, open-label phase.^{12,20} Fesoterodine subjects started on 4 mg and could increase to 8 mg at weeks 4 or 8 and de-escalate to 4 mg at week 8 (sham escalation for placebo); by week 8, 64% of fesoterodine-treated and 71% of placebo-treated subjects opted for dose escalation.

Subjects enrolled in this study had a mean age of 73 years; approximately 33% were aged >75 years. After the first 12 weeks of treatment, significant decreases were seen with fesoterodine in all bladder diary variables, including the number of urgency episodes (primary endpoint) (all $P < 0.01$ vs placebo). Fesoterodine also significantly improved OAB-q symptom bother and total HRQL scores, as well as scores on all HRQL domains (all $P < 0.05$). Significant improvements with fesoterodine also were seen on the Treatment Benefit Scale, PPBC, and UPS (all $P \leq 0.0009$). During open-label treatment, subjects initially

Appendix 1: Clinical Benefits of TOVIAZ®

given fesoterodine maintained improvement in OAB symptoms, and those who switched from placebo to fesoterodine had improvement similar to those given fesoterodine for the entire study period. The most common adverse events among these older subjects (dry mouth, constipation) were similar to those reported in studies enrolling younger subjects. No clinically relevant changes were seen on the Mini-Mental State Examination (MMSE) after 12 weeks of double-blind fesoterodine treatment.

The effects of fesoterodine on cognitive function were assessed in a double-blind, crossover study of 20 healthy male and female volunteers aged 65 to 84 years.²¹ No significant changes were seen on the computer-based objective cognition testing (CogState) battery of tests or the Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) with fesoterodine 4 mg or 8 mg compared with placebo. In contrast, significant impairment in scores on the CogState and RAVLT was noted with the active control alprazolam compared with placebo.

Patients with nocturnal urgency

Awakening at night to urinate because of nocturnal urgency disrupts sleep and may increase the risk of falls from nighttime trips to the toilet.¹⁶ In a randomized, double-blind, placebo-controlled study enrolling 963 patients with OAB symptoms including ≥ 3 urgency episodes/24 hours, subjects receiving flexible-dose fesoterodine had a significantly greater mean decrease from baseline to week 12 in nocturnal urgency episodes per 24 hours (primary endpoint; fesoterodine, -1.3 ; placebo, -1.1) than subjects receiving placebo.¹⁴ The number of total nocturnal micturitions and nocturnal frequency-urgency sum (sum of urgency ratings for all nocturnal micturitions/24 hours) were also significantly improved with flexible-dose fesoterodine vs placebo, as were 24-hour micturitions, urgency episodes, and frequency-urgency sum. Improvements on the OAB-q Symptom Bother scale, total HRQL scale, and the Sleep, Concern, Coping, and Social Interaction domains were significantly also greater with fesoterodine versus placebo

Conclusions

Fesoterodine is an efficacious and well-tolerated treatment for OAB symptoms, including UUI, with a demonstrated dose-response effect. The efficacy and safety of fesoterodine have been well documented in a large clinical trial program encompassing head-to-head studies with tolterodine, in studies specifically designed to evaluate flexible dosing of fesoterodine, and in studies in special populations, including elderly patients, vulnerable elderly patients, and patients with nocturnal urgency.

Overall, fesoterodine has a favorable adverse event profile, as shown in both short-term and long-term studies. The most commonly reported adverse events are dry mouth and constipation, which are characteristic of the antimuscarinic drug class. Fesoterodine did not impair cognition, as measured by the CogState battery and the RAVLT, in subjects aged ≥ 65 years.

Based on extensive data in large patient populations, fesoterodine is a cost-effective treatment for managing OAB symptoms. The availability of 2 fesoterodine doses (4 and 8 mg) provides greater dosing flexibility to meet individual patient needs.

Appendix 1: Clinical Benefits of TOVIAZ®

References

1. Data on file. Pfizer Inc. New York, NY.
2. Khullar V, Rovner ES, Dmochowski R, et al. Fesoterodine dose response in subjects with overactive bladder syndrome. *Urology*. 2008;71(5):839-843.
3. Chapple C, Van Kerrebroeck P, Tubaro A, et al. Clinical efficacy, safety, and tolerability of once-daily fesoterodine in subjects with overactive bladder. *Eur Urol*. 2007;52(4):1204-1212.
4. Nitti VW, Dmochowski R, Sand PK, et al. Efficacy, safety and tolerability of fesoterodine for overactive bladder syndrome. *J Urol*. 2007;178(6):2488-2494.
5. Wyndaele JJ, Goldfischer ER, Morrow JD, et al. Effects of flexible-dose fesoterodine on overactive bladder symptoms and treatment satisfaction: an open-label study. *Int J Clin Pract*. 2009;63(4):560-567.
6. Dmochowski RR, Peters KM, Morrow JD, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of flexible-dose fesoterodine in subjects with overactive bladder. *Urology*. 2010;75:62-68.
7. Herschorn S, Swift S, Guan Z, et al. Comparison of fesoterodine and tolterodine extended release for the treatment of overactive bladder: a head-to-head placebo-controlled trial. *BJU Int*. 2010;105(1):58-66.
8. Kaplan S, Schneider T, Foote J, et al. Superior efficacy of fesoterodine over tolterodine extended release with rapid onset: a prospective, head-to-head, placebo-controlled trial. *BJU Int*. 2011;107(9):1432-1440.
9. Cardozo L, Kaplan S, Herschorn S, et al. A randomised controlled trial of fesoterodine in subjects with overactive bladder and suboptimal response to tolterodine extended release: results from the AFTER study [abstract]. *Eur Urol Suppl*. 2013;12:e740.
10. Kaplan SA, Herschorn S, Carlsson M, Ntanios F. Urgency urinary incontinence response rates in subjects with overactive bladder treated with fesoterodine 8 mg after suboptimal response to tolterodine extended release 4 mg: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [abstract]. *Neurourol Urodyn*. 2013;32(6):abstract 546.
11. DuBeau CE, Kraus SR, Griebing TL, et al. Effect of fesoterodine in vulnerable elderly subjects with urgency incontinence: a double-blind, placebo-controlled trial. *J Urol*. 2013;e-pub (doi:10.1016/j.juro.2013.08.027).
12. Wagg A, Khullar V, Marschall-Kehrel D, et al. Flexible-dose fesoterodine in elderly adults with overactive bladder: results of the randomized, double-blind, placebo-controlled study of fesoterodine in an aging population trial. *J Am Geriatr Soc*. 2013;61(2):185-193.
13. DuBeau CE, Kuchel GA, Johnson T, 2nd, Palmer MH, Wagg A. Incontinence in the frail elderly: report from the 4th International Consultation on Incontinence. *Neurourol Urodyn*. 2010;29(1):165-178.
14. Weiss JP, Jumadilova Z, Johnson TM, 2nd, et al. Efficacy and safety of flexible dose fesoterodine in men and women with overactive bladder symptoms including nocturnal urinary urgency. *J Urol*. 2013;189:1396-1401.

Appendix 1: Clinical Benefits of TOVIAZ®

15. Irwin DE, Mungapen L, Milsom I, et al. The economic impact of overactive bladder syndrome in six Western countries. *BJU Int.* 2009;103(2):202-209. Teo J, Briffa NK, Devine A, Dhaliwal SS, Prince RL. Do sleep problems or urinary incontinence predict falls in elderly women? *Aust J Physiother.* 2006;52(1):19-24.
16. Teo J, Briffa NK, Devine A, Dhaliwal SS, Prince RL. Do sleep problems or urinary incontinence predict falls in elderly women? *Aust J Physiother.* 2006;52(1):19-24.
17. Hu TW, Wagner TH, Bentkover JD, et al. Estimated economic costs of overactive bladder in the United States. *Urology.* 2003;61(6):1123-1128.
18. Chapple CR, Khullar V, Gabriel Z, et al. The effects of antimuscarinic treatments in overactive bladder: an update of a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol.* 2008;54(3):543-562.
19. Van Kerrebroeck PE, Heesakkers J, Berriman S, et al. Long-term safety, tolerability and efficacy of fesoterodine treatment in subjects with overactive bladder symptoms. *Int J Clin Pract.* 2010;64(5):584-593.
20. Wagg A, Khullar V, Michel M, et al. Long-term safety, tolerability and efficacy of flexible-dose fesoterodine in elderly patients with overactive bladder: open-label extension of the SOFIA trial. *Neurourol Urodyn.* 2013;e-pub (DOI 10.1002/nau.22383).
21. Kay GG, Maruff P, Scholfield D, et al. Evaluation of cognitive function in healthy older subjects treated with fesoterodine. *Postgrad Med.* 2012;124(3):7-15.
22. Aguzzi G, Simona B, Rosanna T. Systematic review of urinary incontinence and overactive bladder cost-of-illness studies. *Open Pharmacoeconomics & Health Economics Journal.* 2010;2:11-24.
23. Kaplan SA, Cardoza L, Herschorn S, et al. Efficacy and safety of fesoterodine 8 mg in subjects with overactive bladder after a suboptimal response to tolterodine ER. *Int J Clin Pract.* 2014 Jun 4. [Epub ahead of print] doi: 10.1111/ijcp.12464

Appendix 2: MCDA Methodology and Sources

Methodology

Structuring

The group working with the MCDA identified OAB treatment alternatives in the Danish marketplace and agreed a list of favourable and unfavourable effects that were most likely to impact on patient outcomes based on the treatment indications, and the known adverse event profile of each of the options. The group agreed to an explicit definition for each effect as seen below.

Effects	Description (unit)
Urgency	Episodes/24 hour at week 12 (mean change from baseline)
UUI	Urge Urinary Incontinence UUI/24 hour at week 12 (mean change from baseline)
Frequency	Micturition/24 hour at week 12 (mean change from baseline)
Nocturia	Nocturia/24 hour at week 12 (mean change from baseline)
Dry mouth	Frequency (%)
Constipation	Frequency (%)
Headache	Frequency (%)
Dizziness	Frequency (%)
UTI	Frequency (%)
Urinary Retention	Frequency (%)
Tachycardia	Frequency (%)

Scoring

Performance data drawn from sources in the end of this document were modelled using Hiview3® software from Catalyze. The software converted all performance data, regardless of unit, into preference values ranging from 100, associated with the most preferred data value for a given effect, down to 0 for the least preferred data value, with all values in between those points assigned relative values in the 0 to 100 range in the same relative positions as given by the data. Thus, different metrics for the input data were linearly converted to 0-100 preference values.

Weighting

Weightings are crucial as they affect the overall scores. The weighting process is necessarily based on judgment: to minimise bias, a diverse group of experts worked to achieve a consensus based on the published evidence.

As not all 0-100 scales represent the same added clinical value, weights were assessed to provide scale constants that would equate the units of 0-100 value across all the criteria. The process is called 'swing weighting' because it compares the swing from least to most preferred positions on one scale compared to another. A swing weight represents both the objective difference between least and most preferred positions on a scale, and how much the assessors care about that difference. The weighting process went through three

Appendix 2: MCDA Methodology and Sources

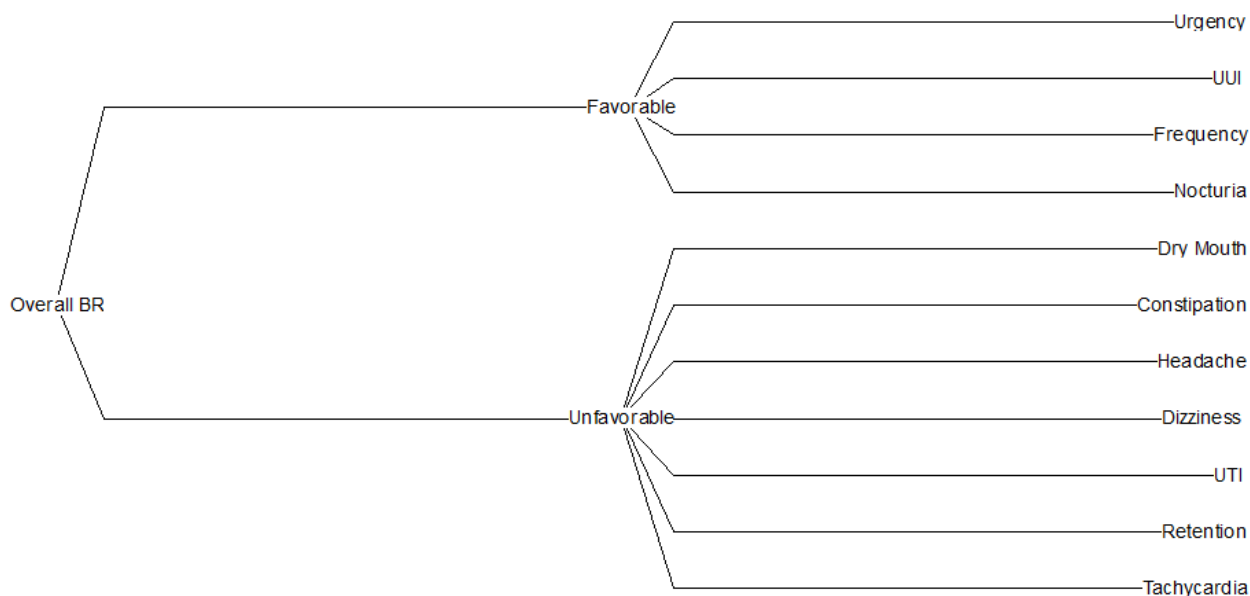
stages: (1) relative weighting of the criteria for the favourable effects, (2) relative weighting comparing swings for the unfavourable effects, and (3) relative weighting of the highest-weighted favourable effect against the highest-weighted unfavourable effect.

The software normalized the weights so they sum to 100 over all the effects, multiplies the preference values by the associated effect weights, and sums the weighted preference values for each of the favourable effects and for the unfavourable effects, and then across the two sets of effects to give an overall weighted preference score for the treatment options.

Effects Tree

The group reviewed all the effects observed in these medicines and selected four favourable effects and seven unfavourable effects as the most important on which to focus this assessment. These are shown in the Effects Tree (Figure 1).

Figure 1: The Effects Tree for determining the relative benefit-risk of OAB medicines



Sources

P. Abrams, R. Freeman*, C. Andersson and A. Mattiasson. Tolterodine, a new antimuscarinic agent: as effective but better tolerated than oxybutynin in patients with an overactive bladder. *British Journal of Urology* (1998), 81, 801–810

Rodney a. Appell, md; Peter Sand, md; Roger Dmochowski, md; Rodney Anderson, md; Norman Zinner, md; Daniel Lama, md; Martha Roach, md; John Miklos, md;

Daniel Saltzstein, md; Timothy Boone, md; David r. Staskin, md; and Detlef Albrecht, md. Prospective Randomized Controlled Trial of Extended-Release Oxybutynin Chloride and Tolterodine Tartrate in the Treatment of Overactive Bladder: Results of the OBJECT Study *Mayo Clin Proc.* 2001;76:358-363p.

Callegari E1, Malhotra B, Bungay PJ, Webster R, Fenner KS, Kempshall S, LaPerle JL, Michel MC, Kay GG. A comprehensive non-clinical evaluation of the CNS penetration potential of antimuscarinic agents for the treatment of overactive bladder. *Br J Clin Pharmacol.* 2011 Aug;72(2):235-46. doi: 10.1111/j.1365-2125.2011.03961

Appendix 2: MCDA Methodology and Sources

- Cardozo L1, Lisec M, Millard R, van Vierssen Trip O, Kuzmin I, Drogendijk TE, Huang M, Ridder AM. Randomized, double-blind placebo controlled trial of the once daily antimuscarinic agent solifenacin succinate in patients with overactive bladder. *J Urol*. 2004 Nov;172(5 Pt 1):1919-24.
- Chapple C1, Van Kerrebroeck P, Tubaro A, Haag-Molkenteller C, Forst HT, Massow U, Wang J, Brodsky M. Clinical efficacy, safety, and tolerability of once-daily fesoterodine in subjects with overactive bladder. *Eur Urol*. 2007 Oct;52(4):1204-12. Epub 2007 Jul 17.
- Chapple CR1, Araño P, Bosch JL, De Ridder D, Kramer AE, Ridder AM. Solifenacin appears effective and well tolerated in patients with symptomatic idiopathic detrusor overactivity in a placebo- and tolterodine-controlled phase 2 dose-finding study. *BJU Int*. 2004 Jan;93(1):71-7.
- Chapple CR1, Rechberger T, Al-Shukri S, Meffan P, Everaert K, Huang M, Ridder A; YM-905 Study Group. Randomized, double-blind placebo- and tolterodine-controlled trial of the once-daily antimuscarinic agent solifenacin in patients with symptomatic overactive bladder. *BJU Int*. 2004 Feb;93(3):303-10.
- Chapple CR1, Martinez-Garcia R, Selvaggi L, Toozs-Hobson P, Warnack W, Drogendijk T, Wright DM, Bolodeoku J; STAR study group. A comparison of the efficacy and tolerability of solifenacin succinate and extended release tolterodine at treating overactive bladder syndrome: results of the STAR trial *Eur Urol*. 2005 Sep;48(3):464-70.
- Chapple C1, Schneider T, Haab F, Sun F, Whelan L, Scholfield D, Dragon E, Mangan E. Superiority of fesoterodine 8 mg vs 4 mg in reducing urgency urinary incontinence episodes in patients with overactive bladder: results of the randomised, double-blind, placebo-controlled EIGHT trial. *BJU Int*. 2014 Sep;114(3):418-26. doi: 10.1111/bju.12678. Epub 2014 Jul 1.
- Ananias C. Diokno, md; Rodney A. Appell, md; Peter K. Sand, md; Roger R. Dmochowski, md; Bernard M. Gburek, md; Ira W. Klimberg, md; and Sherron H. Kell, md, MPH; for the opera study group. Prospective, Randomized, Double-Blind Study of the Efficacy and Tolerability of the Extended-Release Formulations of Oxybutynin and Tolterodine for Overactive Bladder: Results of the OPERA Trial. *Mayo Clin Proc*. 2003;78:687-695
- DuBeau CE1, Morrow JD, Kraus SR, Creanga D, Bavendam T. Efficacy and tolerability of fesoterodine versus tolterodine in older and younger subjects with overactive bladder: a post hoc, pooled analysis from two placebo-controlled trials. *Neurourol Urodyn*. 2012 Nov;31(8):1258-65. doi: 10.1002/nau.22252. Epub 2012 Aug 20.
- Dubeau C1, Kraus SR, Griebeling TL, Newman DK, Wyman JF, Johnson TM, Ouslander JG, Sun F, Gong J8, Bavendam T. Effect of fesoterodine in vulnerable elderly subjects with urgency incontinence: a double-blind, placebo controlled trial. *J Urol*. 2014 Feb;191(2):395-404. doi: 10.1016/j.juro.2013.08.027. Epub 2013 Aug 21.
- Haab F1, Stewart L, Dwyer P. Darifenacin, an M3 selective receptor antagonist, is an effective and well-tolerated once-daily treatment for overactive bladder. *Eur Urol*. 2004 Apr;45(4):420-9; discussion 429. Herschorn S1, Swift S, Guan Z, Carlsson M, Morrow JD, Brodsky M, Gong J. Comparison of fesoterodine and tolterodine extended release for the treatment of overactive bladder: a head-to-head placebo-controlled trial. *BJU Int*. 2010 Jan;105(1):58-66. doi: 10.1111/j.1464-410X.2009.09086.x.
- Kristen Hesch. Agents for treatment of overactive bladder: a therapeutic class review. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2007 Jul; 20(3): 307–314.

Appendix 2: MCDA Methodology and Sources

Lukacz ES, Santiago-Lastra Y, Albo ME, Brubaker L. Urinary Incontinence in Women: A Review. *JAMA*. 2017 Oct 24;318(16):1592-1604. doi: 10.1001/jama.2017.12137.

Victor W. Nitti,* Roger Dmochowski,‡ Peter K. Sand,§ Hans-Theo Forst,

Cornelia Haag-Molkenteller, Ute Massow, Joseph Wang, Marina Brodsky and Tamara Bavendam. Efficacy, Safety and Tolerability of Fesoterodine for Overactive Bladder Syndrome. *The Journal of Urology*. vol. 178, 2488-2494, december 2007

Matthias Oelke, Klaus Becher, David Castro-Diaz, Emmanuel Chartier-Kastler, Mike Kirby, Adrian Wagg, Martin Wehling. Appropriateness of oral drugs for long-term treatment of lower urinary tract symptoms in older persons: results of a systematic literature review and international consensus validation process (LUTS-FORTA 2014). *Age and Ageing* 2015; 44: 745–755 doi: 10.1093/ageing/afv077

Kerdraon J. et al. *Prog Urol*. 2014, 24(11):672-681. 2. Chancellor MB. et al. *Drugs Aging*. 2012 1;29(4):259-73.

Alexandra M. Kuhn-Thiel • Christel Weiß • Martin Wehling • The FORTA authors/expert panel members. Consensus Validation of the FORTA (Fit FOR The Aged) List: A Clinical Tool for Increasing the Appropriateness of Pharmacotherapy in the Elderly. *Drugs Aging* (2014) 31:131–140 DOI 10.1007/s40266-013-0146-0

Emilio Sacco and Riccardo Bientinesi. Mirabegron: a review of recent data and its prospects in the management of overactive bladder. *Ther Adv Urol*. 2012 Dec; 4(6): 315–324. doi:10.1177/1756287212457114

David R. Staskin and Alexis E. TE. Short- and long-term efficacy of solifenacin treatment in patients with symptoms of mixed urinary incontinence. 2006 *B J INTERNATIONAL* 97 , 1256 – 1261 doi:10.1111/j.1464-410X.2006.06150.x

Steers W1, Corcos J, Foote J, Kralidis G. An investigation of dose titration with darifenacin, an M3-selective receptor antagonist. *BJU Int*. 2005 Mar;95(4):580-6.

Ganesh Thiagamorthy, Stephanie Kotes, Martino Zacchè, and Linda Cardozo. The efficacy and tolerability of mirabegron, a β_3 adrenoceptor agonist, in patients with symptoms of overactive bladder. *Ther Adv Urol*. 2016 Feb; 8(1): 38–46. doi: 10.1177/1756287215614237

Trospium FDA . <https://www.drugs.com/pro/trospium-chloride.html>

Wagg AS1. Antimuscarinic treatment in overactive bladder: special considerations in elderly patients. *Drugs Aging*. 2012 Jul 1;29(7):539-48. doi: 10.2165/11631610-000000000-00000.

Wagg A1, Khullar V, Marschall-Kehrel D, Michel MC, Oelke M, Darekar A, Bitoun CE, Weinstein D, Osterloh I. Flexible-dose fesoterodine in elderly adults with overactive bladder: results of the randomized, double-blind, placebo-controlled study of fesoterodine in an aging population trial. *J Am Geriatr Soc*. 2013 Feb;61(2):185-93. doi: 10.1111/jgs.12088. Epub 2013 Jan 25.

Jeffrey P. Weiss,†, Zhanna Jumadilova‡, Theodore M. Johnson§, Mary P. FitzGerald,

Martin Carlsson‡, Diane L. Martire‡, and Atul Malhotra‡. Efficacy and Safety of Flexible Dose Fesoterodine in Men and Women with Overactive Bladder Symptoms Including Nocturnal Urinary Urgency. *J Urol*. 2013 April ; 189(4): 1396–1401. doi:10.1016/j.juro.2012.11.067.

Appendix 2: MCDA Methodology and Sources

Zinner N1, Gittelman M, Harris R, Susset J, Kanelos A, Auerbach S; Trospium Study Group.. Trospium chloride improves overactive bladder symptoms: a multicenter phase III trial. *J Urol*. 2004 Jun;171(6 Pt 1):2311-5, quiz 2435.

Zinner N1, Tuttle J, Marks L. Efficacy and tolerability of darifenacin, a muscarinic M3 selective receptor antagonist (M3 SRA), compared with oxybutynin in the treatment of patients with overactive bladder. *World J Urol*. 2005 Sep;23(4):248-52. Epub 2005 Nov 8.

Christopher Chapple, William Steers*, Peggy Norton†, Richard Millard‡, Georg Kralidis§, Karin Glavind¶ and Paul Abrams**. A pooled analysis of three phase III studies to investigate the efficacy, tolerability and safety of darifenacin, a muscarinic M3 selective receptor antagonist, in the treatment of overactive bladder. *2005 BJU INTERNATIONAL* 95 , 993 – 1001 doi:10.1111/j.1464-410X.2005.05454.x

Arcangelo Sebastianelli, Giorgio I Russo, Steven A Kaplan, Kevin T McVary, Ignacio Moncada, Stavros Gravas, Christopher Chapple, Giuseppe Morgia, Sergio Serni and Mauro Gacci. Systematic review and meta-analysis on the efficacy and tolerability of mirabegron for the treatment of storage lower urinary tract symptoms/overactive bladder: Comparison with placebo and tolterodine. *International Journal of Urology* (2017) doi: 10.1111/iju.13498

Nikolai Laursen

Fra: Ulla Kirkegaard Madsen
Sendt: 29. november 2017 07:35
Til: Diana Ina Lauritzen
Emne: VS: Medicintilskudsnetets forslag til fremtidig tilskudsstatus for lægemidler til behandling af overaktiv blæresyndrom og inkontinens

Kategorier: GoPro Portal: Gemt under sagstype: 2017100643 - Revurdering - G04BD OAB og inkontinens - Medicintilskudsnet - Åben

Fra: Lise Kay [<mailto:lka@specialhospitalet.dk>]
Sendt: 28. november 2017 13:54
Til: medicintilskudsnaevnet <medicintilskudsnaevnet@dkma.dk>
Emne: VS: Medicintilskudsnetets forslag til fremtidig tilskudsstatus for lægemidler til behandling af overaktiv blæresyndrom og inkontinens

Medicintilskudsnetet,

UlykkesPatientForeningen og PolioForeningen har via Danske Handikaporganisationer haft mulighed for at læse "Medicintilskudsnetets forslag til fremtidig tilskudsstatus for lægemidler til behandling af overaktiv blæresyndrom og inkontinens". Vi har følgende kommentarer:

Behandling af personer med overaktiv blære eller inkontinens kræver ikke sjældent præparatskift enten fordi 1) bivirkningerne er for generende, 2) effekten udebliver eller 3) effekten aftager over tid. Det nye forslag vil derfor betyde, at mange kronisk syge og handikappede ikke kan opnå tilskud, fordi tolterodin ikke er anvendeligt hos dem.

Oxybutynin er det eneste præparat, der dispenseres som plaster, hvilket vil betyde, at personer, der ikke kan tage tabletter, ikke har mulighed for at blive behandlet.

Vi vil derfor foreslå, at muskarinreceptor antagonisterne alle klausuleres til at få tilskud, i fald tolterodin ikke kan anvendes, alternativt at tilskuddet bibeholdes til kronisk syge og pensionister.

UlykkesPatientForeningen og PolioForeningen udgør det tidligere PTU (Landforeningen for Polio, Trafik og Ulykkeskadede), og har i alt knap 6.500 medlemmer. Foreningerne driver i fællesskab Specialhospitalet for Polio og Ulykkesramte, som behandler cirka 12.000 patienter om året. Vi opsamler derfor megen viden om vores målgruppers behov og har megen erfaring og viden på det sundhedsfaglige område. På den baggrund vil vi gerne bede om at blive optaget på listen over høringsberettigede organisationer.

Venlig hilsen

Lise Kay

overlæge

Fjeldhammervej 8 · 2610 Rødovre
D 3673 9050 · H 3673 9060

specialhospitalet.dk

Fra: Diana Ina Lauritzen [<mailto:DILA@dkma.dk>]

Sendt: 26. oktober 2017 13:20

Til: 'info@kontinens.dk'; Danske Handicaporganisationer; 'info@danskepatienter.dk'

Emne: Medicintilskudsnetnets forslag til fremtidig tilskudsstatus for lægemidler til behandling af overaktiv blæresyndrom og inkontinens

Til Patientforeninger

Vi er i gang med at revurdere tilskudsstatus for medicin mod overaktiv blære og inkontinens og har nu færdiggjort et forslag til indstilling. Forslaget kan læses på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside [her](#).

Med dette forslag anbefaler vi, at det generelle tilskud til følgende muskarinreceptor antagonist bortfalder: flavoxat, oxybutynin, solifenacin, trospium, darifenacin og fesoterodin og kun tolterodin bevarer generelt tilskud. Dette skyldes, at lægemidlerne er vurderet ligeværdige med hensyn til effekt, og der er store prisforskelle.

Vi anbefaler desuden, at tilskuddet til mirabegon klausuleres til de patienter, der ikke kan behandles med en muskarinreceptor antagonist med generelt tilskud.

Høring

Vores forslag er nu sendt i partshøring hos de berørte virksomheder. Hvis I har bemærkninger til vores anbefalinger, beder vi jer sende disse til os senest den **25. januar 2018** – gerne per mail til medicintilskudsnaevnet@dkma.dk. Herefter vil vi genoptage vores drøftelser og på baggrund af de indkomne høringssvar arbejde videre med vores indstilling til Lægemiddelstyrelsen.

Jeres eventuelle høringssvar vil i overensstemmelse med "Vejledning om procedure for revurderinger af lægemidlers tilskudsstatus af den 8. juni 2005" blive offentliggjort på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside.

Denne mail er sendt til:

(Hvis I mener, at andre patientforeninger også bør høres, beder vi jer venligst om at give os besked.)

Kontinensforeningen

Og

Danske Handicaporganisation

Danske Patienter

Desuden er en række videnskabelige selskaber, Lægeforeningen, PLO, Medicinrådet, Apotekerforeningen og Sundhedsstyrelsen orienteret om høringen.

Baggrund

I kan læse mere om revurdering af lægemidlers tilskudsstatus, herunder om baggrund, procedure, kriterier for generelt tilskud, beslutninger, beslutningsgrundlag, status, information mv. her: <http://laegemiddelstyrelsen.dk/da/tilskud/generelle-tilskud/revurdering>

I er velkomne til at kontakte mig, hvis I har spørgsmål.

Med venlig hilsen

Diana Lauritzen

Sekretær for Medicintilskudsnet

T (dir) +45 93 51 86 14

dila@dkma.dk

Medicintilskudsnet

Sekretariatet

Axel Heides gade 1

2300 København S

medicintilskudsnaevnet@dkma.dk