

Aan de Minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

Uw brief van
5 februari 2008

Uw kenmerk
Farmatec/FZ-2830229

Datum
7 april 2008

Ons kenmerk
PAK/28030337

Behandeld door
W.G.M. Toenders

Doorkiesnummer
(020) 797 87 50

Onderwerp
CFH-rapport 08/09: fesoterodine (Toviaz®)

Geachte heer Klink,

In de brief van 5 februari 2008 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CZV) verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren met betrekking tot fesoterodine (Toviaz®). De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) heeft deze beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het CFH-rapport 08/09 dat als bijlage is toegevoegd.

Fesoterodine (Toviaz®) tabletten met verlengde afgifte 4 mg en 8 mg zijn bestemd voor de symptomatische behandeling van verhoogde aandrang, frequente mictie en/of urge-incontinentie, zoals kan voorkomen bij het overactieve blaassyndroom.

Volgens CFH-rapport 08/09 heeft fesoterodine bij de behandeling van het overactieve blaassyndroom geen therapeutische meerwaarde boven tolterodine. Fesoterodine is te beschouwen als onderling vervangbaar met tolterodine. Fesoterodine (Toviaz®) kan worden opgenomen in het cluster met tolterodine met een standaarddosering van 4 mg.

Concluderend adviseren wij u om fesoterodine op te nemen op bijlage 1A.

Hoogachtend,

dr. P.C. Hermans
Voorzitter Raad van Bestuur

Rapport

CFH-rapport 08/09

fesoterodine (Toviaz®)

Vastgesteld in de CFH-vergadering van 31 maart 2008

Uitgave

College voor zorgverzekeringen
Postbus 320
1110 AH Diemen
Fax (020) 797 85 00
E-mail info@cvz.nl
Internet www.cvz.nl

Volgnummer

28012764

Afdeling

Pakket

Auteur

W.G.M. Toenders

Doorkiesnummer

Tel. (020) 797 8750

Bestellingen

CFH-rapporten staan op de website (www.cvz.nl).

Inhoud:

pag.

1	1.	Inleiding
1	2.	Nieuwe chemische verbinding
1	2.a.	fesoterodine (Toviaz®)
1	2.a.1.	Voorstel fabrikant
1	2.a.2.	Beoordeling opname in het GVS
1	2.a.3.	Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid
2	2.a.4.	Conclusie onderlinge vervangbaarheid
2	2.a.5.	Standaarddosering
2	2.a.6.	Conclusie plaats in het GVS
2	2.a.7.	Literatuur
3	3.	Conclusie

Bijlage(n)

1. Brief van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport d.d. 5 februari 2008
2. Farmacotherapeutisch rapport Toviaz®

1. Inleiding

In de brief van 5 februari 2008 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toetsing uit te voeren over Toviaz®.

2. Nieuwe chemische verbinding

2.a. fesoterodine (Toviaz®)

Samenstelling

Fesoterodine (fumaraat), tablet met verlengde afgifte 4 mg, 8 mg

Geregistreeerde indicatie

Symptomatische behandeling van verhoogde aandrang, frequente mictie en/of urge-incontinentie, zoals kan voorkomen bij het overactieve blaassyndroom.

2.a.1. Voorstel fabrikant

De fabrikant stelt voor fesoterodine op te nemen op bijlage 1A van de Regeling Zorgverzekeringen in het cluster OG04BDBO, waarin ook tolterodine is opgenomen. Als standaarddosis stelt hij 4 mg voor.

2.a.2. Beoordeling opname in het GVS

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen moet eerst worden beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen.

Bij urge-incontinentie is blaastraining eerste keus indien dit fysiek en cognitief mogelijk is.^{1,2,3,4} Bij onvoldoende effect kan worden gekozen voor medicatie (darifenacine, flavoxaat, oxybutynine, solifenacine of tolterodine). Al deze geneesmiddelen zijn in het Geneesmiddelvegoedingssysteem ondergebracht in hetzelfde cluster op bijlage 1A. De competitieve muscarine (M₃)-receptorantagonist tolterodine is eerste keus vanwege de ruime ervaring en de grotere beschikbaarheid van onderzoeksgegevens.⁴ In dit rapport wordt fesoterodine daarom vergeleken met tolterodine. Voor details wordt verwezen naar het farmacotherapeutisch rapport dat als bijlage hierbij gaat.

2.a.3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

Gelijksoortig indicatiegebied

Fesoterodine en tolterodine zijn geregistreerd voor gebruik bij hetzelfde indicatiegebied.

Conclusie: er is sprake van een gelijksoortig indicatiegebied.

Gelijke toedieningsweg

Beide geneesmiddelen zijn bestemd voor oraal gebruik met het oog op een systemische werking.

Conclusie: er is sprake van een gelijke toedieningsweg.

**Bestemd voor
dezelfde
leeftijdscategorie**

Beide geneesmiddelen zijn vooral bestemd voor gebruik door volwassenen.

Conclusie: fesoterodine en tolterodine zijn bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie.

**Klinisch relevante
verschillen in
eigenschappen**

Er zijn twee gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken gepubliceerd. In één van deze onderzoeken is tevens ter indicatie een controle groep met actieve behandeling (tolterodine) meegenomen. Fesoterodine verlaagt statistisch significant het aantal micties en aantal incontinentie episodes per 24 uur ten opzichte van placebo. De gemiddelde verschillen zijn echter relatief klein en het effect in de placeboarm relatief groot. De patiënten geven aan dat deze verschillen desalniettemin klinisch relevant zijn. De uitkomsten zijn van dezelfde orde van grootte als van tolterodine. Er zijn geen goede onderzoeksgegevens gepubliceerd over de effectiviteit van fesoterodine bij langdurig gebruik. De bijwerkingenprofielen van fesoterodine en tolterodine zijn vergelijkbaar. In tegenstelling tot tolterodine is de ervaring met fesoterodine nog wel beperkt. *Conclusie:* er is geen sprake van een klinisch relevant verschil in eigenschappen.

2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Fesoterodine is te beschouwen als onderling vervangbaar met tolterodine.

2.a.5. Standaarddosering

De DDD van tolterodine is 4 mg. Van fesoterodine is nog geen officiële DDD vastgesteld. De door de WHO voorgestelde DDD is 4 mg.⁶ In een *post hoc* analyse van het onderzoek van Chapple et al. komt naar voren dat de effectiviteit van fesoterodine 4 mg (SR-tablet) het meest overeenkomt met die van tolterodine 4 mg (SR-tablet).⁷

Conclusie: voor fesoterodine kan een standaarddosering van 4 mg worden aangehouden.

2.a.6. Conclusie plaats in het GVS

Fesoterodine (Toviaz®) kan worden opgenomen in het cluster van tolterodine (OG04BDBO) met een standaarddosering van 4 mg.

2.a.7. Literatuur

¹European Association of Urology. Guidelines on urinary incontinence. 2006. www.uroweb.nl

²Nederlandse Vereniging voor Urologie. Urge en urge-incontinentie. Behandelrichtlijn. Utrecht, 2002.

³NHG-Standaard Incontinentie voor urine (eerste herziening).

Huisarts Wet 2006; 49: 502-10

⁴Loenen A.C. van et al. (red.). Farmacotherapeutisch Kompas. Amstelveen: CVZ 2008, p.546-7

⁵Chapple C, Kerrebroeck Van P, Tubaro A et al. Clinical efficacy, safety, and tolerability of once-daily feso terodine in subjects with overactive bladder. Eur Urol 2007; 52: 1204-12

⁶http://www.whooc.no/atcddd/new_atc_ddd.html

⁷Chapple C, Kerrebroeck van P, Jünemann K-P. et al. Comparison of fesoterodine and tolterodine in subjects with overactive bladder. *In Press*. (BJU International)

3. Conclusie

Fesoterodine is onderling vervangbaar met tolterodine. Toviaz® kan worden geplaatst op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering in groep OGO4BDBO V met een standaarddosis van 4 mg.

De voorzitter van de Commissie
Farmaceutische Hulp

De secretaris van de Commissie
Farmaceutische Hulp

Prof.dr. J.H.M. Schellens

W.G.M. Toenders, farmaceutisch adviseur

Farmacotherapeutisch rapport fesoterodine (Toviaz®) bij de indicatie overactieve blaassyndroom

1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel fesoterodine (Toviaz®). Voor de bepaling van de therapeutische waarde is vergeleken met tolterodine. Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen:

Fesoterodine verlaagt statistisch significant het aantal micties en aantal incontinentie episodes per 24 uur ten opzichte van placebo. De gemiddelde verschillen zijn echter relatief klein en het effect in de placebo-arm relatief groot. De patiënten geven aan dat deze verschillen desalniettemin klinisch relevant zijn. De uitkomsten zijn van dezelfde orde van grootte als van tolterodine. Er zijn geen goede onderzoeksgegevens gepubliceerd over de effectiviteit van fesoterodine bij langdurig gebruik.

De bijwerkingenprofielen van fesoterodine en tolterodine zijn vergelijkbaar.

Met tolterodine is meer ervaring opgedaan.

In grote lijnen is de toepasbaarheid vergelijkbaar. Ten aanzien van de geneesmiddeleninteracties zijn er verschillen tussen fesoterodine en tolterodine met name ten aanzien van de combinatie met CYP3A4-remmers en met geneesmiddelen die het QT-interval verlengen.

Het gebruiksgemak van fesoterodine en tolterodine is vergelijkbaar.

Eindconclusie therapeutische waarde

Bij de behandeling van het overactieve blaassyndroom heeft fesoterodine geen therapeutische meerwaarde boven tolterodine.

2. Inleiding

Geneesmiddel	Toviaz
Samenstelling	fesoterodine (fumaraat), tablet met verlengde afgifte 4 mg, 8 mg
Geregistreeerde indicatie	Symptomatische behandeling van verhoogde aandrang, frequente mictie en/of urge-incontinentie, zoals kan voorkomen bij het overactieve blaassyndroom.
Dosering	4 mg eenmaal per dag, eventueel na 8 weken verhogen naar maximaal 8 mg eenmaal per dag. Bij ernstige nierfunctiestoornis of matige leverfunctiestoornis is de maximale dosering 4 mg. Ook bij lichte tot matige nierfunctiestoornis of lichte leverfunctiestoornis is de maximale dosering 4 mg, wanneer er comediatie is met matige CYP3A4-remmers.
Werkingsmechanisme	Competitieve muscarine receptorantagonist met selectiviteit voor de blaas. Het vergroot de capaciteit van de blaas, vertraagt de eerste aandrang tot urineren en vermindert de mictiefrequentie bij het overactieve blaassyndroom. De primaire actieve metabooliet (5-hydroxymethyl-derivaat) is de belangrijkste farmacologisch actieve vorm van fesoterodine.

Voor uitgebreide informatie omtrent het geneesmiddel wordt verwezen naar de preparaattekst zoals deze zal worden gepubliceerd in het eerstvolgende Farmacotherapeutisch Kompas (zie bijlage 1).

3. Uitgangspunten beoordeling

3.a. Toepassingsgebied

Een *overactieve blaas* is een syndroom van symptomen die wijzen op een gestoorde werking van de lage urinewegen, met abnormale aandrang (urge), met of zonder incontinentie, gewoonlijk met frequente urinelozing en nycturie.¹ Bij een *instabiele blaas* komen dezelfde klachten voor, echter hier is de oorzaak bekend en is sprake van een functionele afwijking van de detrusor, die kan worden vastgesteld met urodynamisch onderzoek.

Aangezien deze definities nog niet zo lang geleden zijn vastgesteld door de 'International Continence Society' (ICS), wordt in de indicaties van de oudere geneesmiddelen nog de term instabiele blaas gebruikt (flavoxaat en oxybutynine). Bij de meer recent geregistreerde middelen (darifenacine, solifenacine, tolterodine) wordt de term overactieve blaas gebruikt mede omdat de huisarts niet routinematig urodynamisch onderzoek zal laten uitvoeren voor behandeling van bovengenoemde klachten. Oorzaken van de klachten kunnen zijn prikkeling van het urotheel door een blaasontsteking, histologische en functionele afwijkingen van het detrusorspierweefsel door veroudering of chronische belemmering van de urine-afvoer, en onvoorspelbare activiteit van de detrusor door neurologische oorzaken zoals de ziekte van Parkinson of CVA.

Contracties van de detrusor vinden plaats na activering van de muscarinereceptoren (M₂ en M₃) door sacrale parasymphatische efferente zenuwvezels. De belangrijkste neurotransmitter hierbij is acetylcholine.

3.b. Keuze vergelijkende behandeling

Bij urge-incontinentie is blaastraining eerste keus indien dit fysiek en cognitief mogelijk is.^{3,4,5,6} Bij onvoldoende effect kan worden gekozen voor medicatie (darifenacine, flavoxaat, oxybutynine, solifenacine of tolterodine). De competitieve muscarine (M₃)-receptorantagonist tolterodine is eerste keus.⁶

In dit rapport zal fesoterodine worden vergeleken met tolterodine.

3.c. Methodiek van beoordeling

Bij de beoordeling wordt bij voorkeur gebruik gemaakt van de IB tekst van het registratiedossier, de EPAR/NPAR en van direct vergelijkende onderzoeken, die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek is uitgevoerd met de meest recente bestanden van Med-line, Embase en Cochrane op 15 januari 2008. De volgende zoektermen zijn daarbij gebruikt: fesoterodine. Hierbij zijn ten opzichte van het dossier van de fabrikant geen aanvullende publicaties gevonden.

Er zijn twee gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde onderzoeken gepubliceerd.^{8,9} In één van deze onderzoeken is tevens ter indicatie een controle groep met actieve behandeling (tolterodine) meegenomen.⁸ Tevens is een gepoolde analyse van deze twee gerandomiseerde onderzoeken uitgevoerd.¹⁰ Deze is geaccepteerd voor publicatie.

4. Therapeutische waarde

De therapeutische waarde van fesoterodine is beoordeeld op de criteria werkzaamheid, effectiviteit, bijwerkingen, kwaliteit van leven, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

4.a. Werkzaamheid

Als maat voor de *werkzaamheid* kan worden beschouwd het volume van de urine bij de eerste aandrang. Wordt deze groter, dan is de prikkel tot urineren (aandrang) uitgesteld.

De invloed van fesoterodine op dit eindpunt wordt hier niet nader beschreven, omdat in de klinische onderzoeken eindpunten zijn onderzocht, die kunnen worden beschouwd als een maat voor de effectiviteit

4.b. Effectiviteit

Als maat voor de *effectiviteit* komen in aanmerking het aantal episoden van aandrang, aantal micties en het aantal incontinente episoden per tijdseenheid.

De twee gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde onderzoeken waren identiek van opzet (**Chapple et al.** en **Nitti et al.**).^{8,9} Alleen het onderzoek van Chapple et al. had nog een extra onderzoeksarm met een actieve behandeling.⁸

Na een 2 weken durende placebo run-in periode werden patiënten gerandomiseerd, die voldeden aan de volgende *inclusiecriteria*: een leeftijd van = 18 jaar, overactiefblaassyndroom gedurende = 6 maanden, = 8 micties/24 uur, = 6 episodes van aandrang of = 3 episodes van incontinentie/3 dagen, en matig ernstige problemen door de aandoening (Likert scale¹¹). *Exclusiecriteria* waren bekende pathologie van de lagere urinewegen (zoals urolithiasis, prolaps graad III of hoger, urotheliale tumoren, (gedeeltelijke) obstructie van de urethra en neurogene oorzaken van de symptomen), stress incontinentie, (recidiverende) urineweginfecties, interstitiële cystitis, post-mictie restvolume > 100 ml, polyurie (> 3 l/24 uur), instabiele angina pectoris, klinisch belangrijke hartritme stoornissen, QT-interval > 500 ms (gecorrigeerde waarde) en electrostimulatiebehandeling gedurende de laatste 4 weken. De *analyse* was op basis van FAS ('full analysis set'), dat wil zeggen alle patiënten zijn in de analyse meegenomen, die tenminste eenmaal medicatie hebben ingenomen en van wie baseline en dubbelblind verkregen mictiegegevens beschikbaar zijn. Verder is gebruik gemaakt van de 'last observation carried forward'. De *onderzoeksduur*, de *interventies* en de resultaten staan vermeld in tabel 1.

Tabel 1. Resultaten van gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken

Studie, duur	Interventie*	N	primaire eindpunten	p-waarde tov placebo
Chapple et al. ⁸ , 12 weken			<i>gemiddeld aantal micties/24 uur, verschil ten opzichte van baseline</i>	
	fesoterodine 4 mg	265	- 1,8 tov 11,6	< 0,001
	fesoterodine 8 mg	276	- 1,9 tov 11,9	< 0,001
	placebo	279	- 1,0 tov 12,0	
	tolterodine ER 4 mg	283	- 1,7 tov 11,5	= 0,001
			<i>gemiddeld aantal incontinentie episodes/24 uur ten opzichte van baseline</i>	
	fesoterodine 4 mg	199	- 2,0 tov 3,8	= 0,001
fesoterodine 8 mg	223	- 2,2 tov 3,7	< 0,001	
placebo	211	- 1,1 tov 3,7		
tolterodine ER 4 mg	223	- 1,7 tov 3,8	= 0,008	
			<i>respons op de behandeling (% patiënten met verbetering van de situatie)**</i>	
fesoterodine 4 mg	265	75		< 0,001
fesoterodine 8 mg	276	79		< 0,001
placebo	279	53		
tolterodine ER 4 mg	283	72		< 0,001
Nitti et al. ⁹ , 12 weken			<i>gemiddeld aantal micties/24 uur, verschil ten opzichte van baseline</i>	
	fesoterodine 4 mg	267	- 1,6 tov 12,9	= 0,032
	fesoterodine 8 mg	267	- 2,1 tov 12,0	< 0,001
	placebo	266	- 1,1 tov 12,2	
			<i>gemiddeld aantal incontinentie episodes/24 uur ten opzichte van baseline</i>	
fesoterodine 4 mg	228	- 1,7 tov 3,9	= 0,003	
fesoterodine 8 mg	218	- 2,3 tov 3,9	< 0,001	
placebo	205	- 1,0 tov 3,7		
			<i>respons op de behandeling (% patiënten met verbetering van de situatie)**</i>	

fesoterodine 4 mg	267	64	< 0,001
fesoterodine 8 mg	267	74	< 0,001
placebo	266	45	

* alle eenmaal per dag 's ochtends in te nemen

** gemeten aan de hand van een 'benefit scale': score 1: situatie veel verbeterd; score 2: situatie verbeterd; score 3: situatie hetzelfde; score 4: situatie verslechterd

De gepoolde analyse van de twee placebogecontroleerde onderzoeken is door **Khullar et al.** uitgevoerd om eventuele verschillen tussen de twee doseringen van fesoterodine aan te tonen.¹⁰ Er werden statistisch significante verschillen gevonden ten aanzien van het gemiddeld aantal incontinentie episoden/24 uur ten opzichte van baseline en de respons op de behandeling (beide $p < 0,05$) in het voordeel van de hogere dosering. De waarden waren respectievelijk – 1,9 *versus* – 2,3 en 69% *versus* 77%.

In de publicaties van de twee placebogecontroleerde onderzoeken en in de EPAR wordt niet vermeld hoeveel patiënten uitvielen door gebrek aan effectiviteit. De totale uitval was in het onderzoek van Chapple et al. 12-15% en in het onderzoek van Nitti et al. 15-20%.^{8,9}

Volgens het EPAR zijn geen goede conclusies over effectiviteit bij langer gebruik te trekken uit de open vervolgonderzoeken vanwege de ongecontroleerde opzet en de hoge uitval. Op moment van de data-analyse nam 58% nog deel aan een vervolgonderzoek. Tot nu toe is 9% uitgevallen vanwege gebrek aan effectiviteit.

Discussie:

Volgens Abrams et al. zijn voor een goede beoordeling van de waarde van een incontinentiemiddel zowel objectieve als subjectieve eindenpunten nodig.⁷ In de twee placebogecontroleerde onderzoeken is hieraan tegemoet gekomen door beide als primair eindpunt mee te nemen. Beide soorten eindpunten verbeterden statistisch significant ten opzichte van placebo.

De verschillen zijn zoals ook bij de andere geneesmiddelen voor een overactief blaasyndroom relatief klein en het effect in de placebo-arm relatief groot. De klinische relevantie van deze relatief kleine verbeteringen is voor de patiënt kennelijk voldoende, gezien de uitkomst 'respons op behandeling'.

Er dient een kanttekening gemaakt te worden bij de soms grote verschillen in de aantallen gerandomiseerde en geanalyseerde patiënten per groep. Vooral bij de analyse van het primaire eindpunt 'gemiddeld aantal incontinentie episoden/24 uur ten opzichte van baseline' zijn de verschillen groot en kunnen deze oplopen tot soms 73 patiënten in een onderzoeksarm. Hierdoor komt de vraag op of de uiteindelijk geanalyseerde patiënten tussen de onderzoekarmen nog wel vergelijkbaar zijn qua demografische baselinegegevens.

Omdat het onderzoek van Chapple et al. alleen gepowerd is op de vergelijking tussen fesoterodine en placebo (superioriteitsonderzoek), kunnen geen goede uitspraken worden gedaan over verschil in effectiviteit tussen fesoterodine en tolterodine.⁸ Een *post hoc* (FAS) analyse door Chapple et al. van zijn eigen onderzoek gaf een statistisch significant verschil tussen fesoterodine 8 mg en tolterodine 4 mg bij twee primaire eindpunten: gemiddeld aantal incontinentie episoden/24 uur ten opzichte van baseline en respons op de behandeling (respectievelijk $p = 0,03$, CI [- 0,92—0,05] en $p < 0,05$, CI [- 0,5-13,6]). Tussen fesoterodine 4 mg en tolterodine 4 mg werden geen statistisch significante verschillen geconstateerd.

Conclusie:

Fesoterodine verlaagt statistisch significant het aantal micties en aantal incontinentie episodes per 24 uur ten opzichte van placebo. De gemiddelde verschillen zijn echter relatief klein en het effect in de placebo-arm relatief groot. De patiënten geven aan dat deze verschillen desalniettemin klinisch relevant zijn. De uitkomsten zijn van dezelfde orde van grootte als van tolterodine. Er zijn geen goede onderzoeksgegevens gepubliceerd over de effectiviteit van fesoterodine bij langdurig gebruik.

4.c. Bijwerkingen

De bijwerkingen van zowel *fesoterodine* als *tolterodine* (SR-tabletten) zijn voornamelijk anticholinerg van aard: meest frequent droge mond, droge ogen, droge huid, maag-darmklachten (zoals dyspepsie, misselijkheid, obstipatie, flatulentie) en soms urineretentie (SPC-teksten).

Volgens de SPC-teksten komt droge mond bij beide het meest frequent voor met ongeveer 29% (fesoterodine) en 23% (tolterodine). De EPAR over fesoterodine meldt dat in de dubbelblinde klinische onderzoeken ("fixed dose") het optreden van droge mond voorkwam bij 22%, 35% en 17% van de patiënten op respectievelijk fesoterodine 4 mg, 8 mg en tolterodine 4 mg. Uitval door het optreden van bijwerkingen gebeurde bij 5%, 6%, 3% en 3% voor respectievelijk fesoterodine 4 mg, 8 mg, tolterodine 4 mg en placebo. In het onderzoek van Chapple et al. vielen 2 patiënten uit vanwege de bijwerking droge mond: één uit de groep met tolterodine en één uit de groep fesoterodine 8 mg.⁸ Tijdens de open vervolgonderzoeken met fesoterodine (1055 patiënten; 'flexible dose') is tot nu toe een frequentie van droge mond van 28% gezien. In totaal staakte 11% de behandeling door bijwerkingen en 2% door het optreden van een droge mond. Van de 1055 patiënten stapte 20% over op een lagere dosering (van 8 naar 4 mg); bij 9% leidde het optreden van een droge mond tot verlaging van de dosering.

In de SPC-tekst van *tolterodine* worden verder nog enkele bijwerkingen genoemd op het cardiovasculaire systeem (blozen, palpitaties, aritmie, pijn op de borst, perifeer oedeem), op het immuunsysteem (anafylactische reacties, angio-oedeem), en op het centraal zenuwstelsel (verwardheid, hallucinaties). In de SPC-tekst over de bijwerkingen van tolterodine zijn echter zowel gegevens uit de klinische onderzoeken als post-marketing meldingen verwerkt.

Discussie:

De gemiddelde leeftijd in de twee gepubliceerde placebogecontroleerde onderzoeken was 56 en 59 jaar.^{8,9} In de onderzoeken was het aandeel ouderen (> 75 jaar) dus relatief klein. Het is mogelijk dat hierdoor een onderrapportage heeft plaatsgevonden van de bijwerkingen die geneesmiddelen met een anticholinerge component bij ouderen kunnen veroorzaken zoals verwardheid, cognitieve stoornissen en delier. De mogelijkheid van deze bijwerkingen bij ouderen is er ook voor tolterodine.

Conclusie:

De bijwerkingenprofielen van fesoterodine en tolterodine zijn vergelijkbaar.

4.d. Kwaliteit van leven

Voor deze aandoening bestaan twee gevalideerde scorelijsten ('King's Health Questionnaire' (KHQ) en 'International Consultation on Incontinence Questionnaire' (ICIQ(-SF)).

Het effect van fesoterodine op de kwaliteit van leven is niet als primair eindpunt onderzocht.

Er zijn geen gegevens gepubliceerd over scores van fesoterodine en tolterodine op bovenvermelde scorelijsten.

4.e. Ervaring

Fesoterodine is alleen nog toegepast in klinisch onderzoek. In de dubbelblind uitgevoerde onderzoeken zijn 1789 patiënten kortdurend behandeld met fesoterodine. In de open vervolgonderzoeken zijn 1055 behandeld met fesoterodine met een gemiddelde gebruiksduur van 13,5 maand (inclusief de dubbelblinde fase). Met fesoterodine is beperkte ervaring opgedaan.

Tolterodine is sinds juni 1998 op de markt en is in Nederland al enkele jaren een eerstekeusmiddel voor de betreffende indicatie. In 2006 was het aantal gebruikers ongeveer 33.500 en het aantal voorschriften ongeveer 142.000 (GIP-databank on-line). Aan de hand van de gebruiksgegevens uit deze databank over de laatste 3 jaren (2004-2006) is de conclusie te trekken dat met tolterodine inmiddels ruime ervaring is opgedaan.

Conclusie:

Met fesoterodine is beperkte en met tolterodine ruime ervaring opgedaan.

4.f. Toepasbaarheid

Van belang voor de toepasbaarheid bij deze indicatie en patiëntengroep zijn de absolute en relatieve contra-indicaties, het mogelijk optreden van klinisch relevante geneesmiddelinteracties en het gebruik bij ouderen.

Contra-indicaties

Zowel *fesoterodine* als *tolterodine* zijn gecontra-indiceerd bij urineretentie, ernstige colitis ulcerosa, toxisch megacolon, myastenia gravis en onvoldoende gereguleerd nauwe kamerhoekglaucoom.

Fesoterodine heeft daarnaast nog als contra-indicaties maagretentie, ernstige leverfunctiestoornis (Child Pugh C) en overgevoeligheid voor pinda of soja (vanwege de hulpstof sojalecithine).

Geneesmiddelinteracties

Verschillen tussen fesoterodine en tolterodine zijn er vooral ten aanzien van de combinatie met CYP3A4-remmers en met geneesmiddelen die het QT-interval verlengen.

Combinatie met sterke CYP3A4-remmers verhoogt de plasmaspiegel van *fesoterodine* en wordt niet aanbevolen; deze combinatie is gecontra-indiceerd bij nierfunctie- en matige tot ernstige leverfunctiestoornissen. Het is mogelijk dat de plasmaspiegel ook verhoogd wordt bij de combinatie met matige CYP3A4-remmers of met sterke CYP2D6-remmers bij trage CYP2D6-metaboliseerders. Inductie van CYP3A4 kan leiden tot subtherapeutische plasmaspiegels. Bij *tolterodine* is vooral bij langzame metaboliseerders voorzichtigheid geboden bij de combinatie met CYP3A4-remmers.

Alleen bij tolterodine is voorzichtigheid geboden bij de combinatie met geneesmiddelen die het QT-interval verlengen (o.a. kinidine, disopyramide, sotalol, tricyclische antidepressiva, sommige antipsychotica, macrolide antibiotica, chinolonen, enkele antimycotica).

Gebruik bij ouderen

Zowel *fesoterodine* als *tolterodine* kunnen worden gebruikt door ouderen. Zie ook informatie onder 4.c.(bijwerkingen).

Conclusie:

In grote lijnen is de toepasbaarheid vergelijkbaar. Ten aanzien van de geneesmiddeleninteracties zijn er verschillen tussen fesoterodine en tolterodine met name ten aanzien van de combinatie met CYP3A4-remmers en met geneesmiddelen die het QT-interval verlengen.

4.g. Gebruiksgemak

De SR-tabletten van fesoterodine en tolterodine worden eenmaal daags oraal ingenomen. De gewone tabletten van tolterodine worden tweemaal daags gebruikt.

Conclusie:

Het gebruiksgemak van fesoterodine en tolterodine is vergelijkbaar.

5. Overige overwegingen

5.a. Kosten

Van fesoterodine is nog geen officiële DDD vastgesteld. De door de WHO voorgestelde DDD is 4 mg.¹² In een *post hoc* analyse van het onderzoek van Chapple et al. komt naar voren dat de effectiviteit van fesoterodine 4 mg (SR-tablet) het meest overeenkomt met die van tolterodine 4 mg (SR-tablet). In tabel 2 staan de kosten per maand vermeld.

Tabel 2. Apotheekinkooprijds excl. BTW

Geneesmiddel	Dosering (DDD)	Kosten (€) per maand
fesoterodine	4 mg	45,16 (SR-tablet)
tolterodine	4 mg	45,16 (SR-tablet)

Conclusie:

De kosten van fesoterodine en tolterodine (beide de SR-vormen) zijn vergelijkbaar.

6. Door de fabrikant aangegeven waarde van fesoterodine

6.a. Claim van de fabrikant

De fabrikant heeft geen speciale claim ten aanzien van de plaats van fesoterodine ten opzichte van tolterodine. Hij geeft wel aan dat fesoterodine 8 mg werkzamer is dan tolterodine 4 mg.

7. CFH-advies

7.a. CFH Advies

Indien een blaastraining fysiek en cognitief niet mogelijk of onvoldoende effectief is zijn flavoxaat en muscarine receptorantagonisten beschikbaar voor de behandeling van urge en urge-incontinentie. Er zijn onvoldoende gegevens om de effectiviteit van flavoxaat vast te stellen. De gemiddelde verbeteringen van de muscarine receptorantagonisten zijn gering ten opzichte van placebo. Alle middelen geven frequent aanleiding tot bijwerkingen, waarbij die van (oraal) oxybutynine in het algemeen frequenter en hinderlijker zijn. De voorkeur gaat uit naar tolterodine vanwege de ruime ervaring en de grotere beschikbaarheid van onderzoeksgegevens.

8. Literatuur

- ¹Abrams P, Cardozo L, Fall M et al. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Urology* 2003; 61: 37
- ²Hashim H, Abrams P. Overactive bladder: an update. *Curr Opin Urol* 2007; 17: 231-6
- ³European Association of Urology. Guidelines on urinary incontinence. 2006. www.uroweb.nl
- ⁴Nederlandse Vereniging voor Urologie. Urge en urge-incontinentie. Behandelrichtlijn. Utrecht, 2002.
- ⁵NHG-Standaard Incontinentie voor urine (eerste herziening). *Huisarts Wet* 2006; 49: 502-10
- ⁶Loenen A.C. van et al. (red.). *Farmacotherapeutisch Kompas*. Amstelveen: CVZ 2008, p.546-7
- ⁷Abrams P, Artibani W, Gajewski JB et al. Assessment of treatment outcomes in patients with overactive bladder: importance of objective and subjective measures. *Urology* 2006; 68 [Suppl 2A]: 17-28
- ⁸Chapple C, Kerrebroeck Van P, Tubaro A et al. Clinical efficacy, safety, and tolerability of once-daily fesoterodine in subjects with overactive bladder. *Eur Urol* 2007; 52: 1204-12
- ⁹Nitti VW, Dmochowski R, Sand PK et al. Efficacy, safety and tolerability of fesoterodine for overactive bladder syndrome. *J Urol* 2007; 178: 2488-94
- ¹⁰Khullar V, Rovner E, Dmochowski R et al. Fesoterodine dose response in subjects with overactive bladder syndrome. *In Press*. (*Urology*)
- ¹¹Chapple C, Kerrebroeck van P, Jünemann K-P. et al. Comparison of fesoterodine and tolterodine in subjects with overactive bladder. *In Press*. (*BJU International*)
- ¹¹Coyne KS, Matza LS, Kopp Z et al. The validation of the patient perception of bladder condition (PPBC): a single-item global measure for patients with overactive bladder. *Eur Urol* 2006; 49: 1079
- ¹²http://www.whooc.no/atcddd/new_atc_ddd.html

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 31 maart 2008.

De gegevens uit dit farmacotherapeutisch rapport zullen worden verwerkt in hoofdstuk 8/C/10 van het Farmacotherapeutisch Kompas.