



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ DEN HAAG

0530.2013122423

Datum 18 oktober 2013
Betreft GVS rapport 13/17: mirabegron (Betmiga®)

**College voor
zorgverzekeringen**
Pakket

Eekholt 4
1112 XH Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.cvz.nl
info@cvz.nl

T +31 (0)20 797 89 59

Contactpersoon

mw. P. Pasman
T +31 (0)20 797 80 26

Onze referentie
2013122423

Geachte mevrouw Schippers,

In uw brief van 9 augustus 2013 heeft u het College voor Zorgverzekeringen (CVZ) verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren met betrekking tot mirabegron (Betmiga®). De Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) van het CVZ heeft deze beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in de rapporten die als bijlage zijn toegevoegd.

Mirabegron is beschikbaar als 50 mg tablet met verlengde afgifte. Het is geregistreerd voor symptomatische behandeling van aandrang (urgency), verhoogde mictiefrequentie en/of urgency-incontinentie zoals deze kunnen voorkomen bij volwassen patiënten met het overactieve blaas (OAB) syndroom. Bij deze indicatie heeft mirabegron een therapeutische gelijke waarde ten opzichte van tolterodine.

Op basis van de criteria voor onderlinge vervangbaarheid kan worden geconcludeerd dat mirabegron onderling vervangbaar is met de muscarine-receptorantagonisten (waaronder tolterodine) die zijn geregistreerd voor bovenstaande indicatie. De muscarine-receptorantagonisten zijn opgenomen op bijlage 1A in het GVS in het cluster 0G04BDBO.

Op grond van bovenstaande overwegingen is de conclusie dat mirabegron kan worden opgenomen in het cluster van de muscarine-receptorantagonisten (0G04BDBO) op bijlage 1A. Als standaarddosering kan 50 mg worden gehanteerd.

Hoogachtend,

dr. A. Boer
Lid Raad van Bestuur

GVS-rapport 17/13
mirabegron (Betmiga®)

Datum 18 oktober 2013
Status Definitief

Colofon

Volgnummer	2013088372v7
Contactpersoon	M. van der Graaff +31 (0)20 797 88 92
Afdeling	Pakket
Uitgebracht aan	de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Bijlage(n)	1
Auteurs	dr. M. van der Graaff

Inhoud

<i>pag.</i>		Samenvatting
1	1.	Inleiding
1	2.	Beoordeling onderlinge vervangbaarheid
1	2.1	Mirabegron (Betmiga®)
1	2.2	Voorstel fabrikant
1	2.3	Beoordeling opname in het GVS
2	2.4	Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid
2	2.5	Conclusie onderlinge vervangbaarheid
3	2.6	Standaarddosering
3	2.7	Conclusie plaats in het GVS
3	3.	Conclusie

Bijlage(n)

1. Farmacotherapeutisch rapport mirabegron (Betmiga®)

Mirabegron (Betmiga®)

1 Inleiding

In de brief van 9 augustus 2013 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport de voorzitter van het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toetsing uit te voeren over mirabegron (Betmiga®).

2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid

2.1 Mirabegron (Betmiga®)

Samenstelling

Mirabegron, tablet met verlengde afgifte 50 mg.

Geregistreerde indicatie

Symptomatische behandeling van aandrang (urgency), verhoogde mictiefrequentie en/of urgency-incontinentie zoals deze kunnen voorkomen bij volwassen patiënten met het overactieve blaas (OAB) syndroom.

2.2 Voorstel fabrikant

De fabrikant beschouwt mirabegron (een β -3-adrenoreceptor-agonist) als onderling vervangbaar met tolterodine en andere muscarine-receptorantagonisten. Thans hebben de muscarine-receptorantagonisten voor de indicatie OAB syndroom een vergoedingsstatus op bijlage 1A van het geneesmiddelvegoedingsstelsel (GVS) in cluster 0G04BDBO. De hierin opgenomen muscarine antagonist zijn: tolterodine, oxybutynine, solifenacine, flavoxaat, darifenacine en fesoterodine. De fabrikant stelt voor om mirabegron te plaatsen op bijlage 1A in het bovengenoemde cluster.

2.3 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.

Voor toetsing van de onderlinge vervangbaarheid van mirabegron komen de muscarine-receptorantagonisten in aanmerking die zijn opgenomen in cluster 0G04BDBO.

Twee van de klinische studies die in het farmaco-therapeutisch rapport beschreven zijn, hebben een studie-arm waarin patiënten behandeld werden met tolterodine. Verder is het (nog) niet aangetoond dat er klinisch relevante

verschillen zijn in de gunstige en ongunstige effecten tussen de muscarine-receptorantagonisten onderling (met uitzondering van flavoxaat). Om deze redenen wordt in dit rapport de effectiviteit van mirabegron alleen vergeleken met die van tolterodine.

2.4 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

Gelijksoortig indicatiegebied

Mirabegron en tolterodine zijn geregistreerd voor de symptomatische behandeling van urge-incontinentie en/of verhoogde mictiefrequentie en verhoogde aandrang zoals kan voorkomen bij patiënten met overactieve blaas syndroom.

Conclusie: Het indicatiegebied van mirabegron is gelijksoortig aan dat van tolterodine.

Gelijke toedieningsweg

Mirabegron en tolterodine zijn bestemd voor oraal gebruik.

Conclusie: Er is sprake van een gelijke toedieningsweg.

Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie

Mirabegron en tolterodine zijn vooral bestemd voor gebruik door volwassenen. Er is geen sprake van een toedieningsvorm bestemd voor een specifieke leeftijdscategorie.

Conclusie: Mirabegron en tolterodine zijn bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie.

Klinische relevante verschillen in eigenschappen

In drie klinische onderzoeken was mirabegron effectiever dan placebo op de co-primaire uitkomstmaten (gemiddeld aantal incontinentie-episodes per 24 uur en gemiddeld aantal micties per 24 uur) en de belangrijkste secundaire uitkomstmaat (percentage responders). Op basis van een directe en indirecte vergelijking kan geconcludeerd worden dat de gunstige effecten van mirabegron vergelijkbaar zijn met die van tolterodine.

Er zijn geen klinische relevante verschillen tussen mirabegron en tolterodine. Vaak gemelde ongunstige effecten tijdens de behandeling met mirabegron zijn urineweginfecties en tachycardie. Vaak gemelde ongunstige effecten gedurende de behandeling met tolterodine zijn droge mond en bij ouderen een verminderd cognitief functioneren. Bij beide geneesmiddelen zijn over het algemeen de bijwerkingen mild tot matig van ernst. Verder was in een direct vergelijkende studie het percentage patiënten dat stopt met de behandeling vanwege bijwerkingen vergelijkbaar tussen mirabegron en tolterodine.

Conclusie: Er zijn geen klinisch relevante verschillen in eigenschappen tussen mirabegron en tolterodine.

2.5 Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Mirabegron is onderling vervangbaar met tolterodine.

2.6 Standaarddosering

Er is geen DDD vastgesteld voor mirabegron. De aanbevolen dosering is 50 mg 1 dd. Dit is tevens de standaarddosering. De DDD van tolterodine is 4 mg. Dit is tevens de standaarddosering.

2.7 Conclusie plaats in het GVS

Mirabegron kan op bijlage 1A geplaatst worden in het cluster van tolterodine (0G04BDBO).

3

Conclusie

Op grond van de bovenstaande overwegingen kan mirabegron als onderling vervangbaar worden beschouwd met tolterodine. Mirabegron kan daarom worden opgenomen in het cluster van tolterodine (0G04BDBO) met een standaarddosering van 50 mg.

Farmacotherapeutisch rapport mirabegron (Betmiga®) bij de indicatie overactieve blaas syndroom

De Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel mirabegron (Betmiga®). Voor de bepaling van de therapeutische waarde is vergeleken met tolterodine (muscarine-receptorantagonist). Hierbij is zij tot onderstaande conclusies gekomen.

- Bij de symptomatische behandeling van aandrang (urgency), verhoogde mictiefrequentie en/of urgency-incontinentie zoals deze kunnen voorkomen bij volwassen patiënten met het overactieve blaas syndroom heeft mirabegron een therapeutische gelijke waarde ten opzichte van tolterodine.

Geneesmiddel. Mirabegron 50 mg tablet.

Geregistreerde indicatie. "Symptomatische behandeling van aandrang (urgency), verhoogde mictiefrequentie en/of urgency-incontinentie zoals deze kunnen voorkomen bij volwassen patiënten met het overactieve blaas (OAB) syndroom".

Dosering. 50 mg 1 dd.

Werkingsmechanisme. Mirabegron is een selectieve bèta-3-adrenoceptoragonist en er zijn aanwijzingen dat mirabegron de urine-opslagfunctie verbetert door bèta-3-adrenoceptoren in de blaas te stimuleren. Tijdens de urine-opslagfase, wanneer de urine zich in de blaas ophoopt, heeft de sympathische zenuwstimulatie de overhand. Uit zenuwuiteinden komt noradrenaline vrij, wat voornamelijk leidt tot activatie van bèta-adrenoceptoren in de blaasmusculatuur, en zodoende tot relaxatie van het gladde spierweefsel in de blaas.

Samenvatting therapeutische waarde

Gunstige effecten. In drie klinische onderzoeken was mirabegron effectiever dan placebo op de co-primaire uitkomstmaten (gemiddeld aantal incontinentie-episodes per 24 uur en gemiddeld aantal micties per 24 uur) en de belangrijkste secundaire uitkomstmaat (percentage responders). Op basis van een directe en indirecte vergelijking kan geconcludeerd worden dat de gunstige effecten van mirabegron vergelijkbaar zijn met die van tolterodine.

Ongunstige effecten. Er zijn geen klinische relevante verschillen tussen mirabegron en tolterodine. Vaak gemelde ongunstige effecten tijdens de behandeling met mirabegron zijn urineweginfecties en tachycardie. Vaak gemelde ongunstige effecten gedurende de behandeling met tolterodine zijn droge mond en bij ouderen een verminderd cognitief functioneren. Bij beide geneesmiddelen zijn over het algemeen de bijwerkingen mild tot matig van ernst. Verder was in een direct vergelijkende studie het percentage patiënten dat stopt met de behandeling vanwege bijwerkingen vergelijkbaar tussen mirabegron en tolterodine.

Ervaring. De ervaring met mirabegron is beperkt en die met tolterodine is ruim.

Toepasbaarheid. Mirabegron is even breed toepasbaar als tolterodine.

Gebruiksgemak. Mirabegron 50 mg dient net als tolterodine SR 4 mg eenmaal daags te worden ingenomen.

Eindconclusie therapeutische waarde. Bij de symptomatische behandeling van aandrang (urgency), verhoogde mictiefrequentie en/of urgency-incontinentie zoals deze kunnen voorkomen bij volwassen patiënten met het overactieve blaas syndroom heeft mirabegron een therapeutische gelijke waarde ten opzichte van tolterodine.

1. Aandoening

Onstaanswijze en symptomen.

Het overactieve blaas syndroom wordt gekenmerkt door het optreden van een plotse mictiedrang (met of zonder incontinentie), vaak in combinatie met een toegevoegde mictiefrequentie en nycturie. In het algemeen geldt dat een verkeerd gebruik van de bekkenbodempieren, vooral een slechte coördinatie, aanleiding kan geven tot een 'overactieve blaas'. Bij een klein deel van de patiënten hangt het genoemde syndroom samen met hypertonie van de bekkenbodempieren, hetgeen dan tevens gepaard kan gaan met obstipatie en dyspareunie.¹ Urgency-incontinentie maakt onderdeel uit van het overactieve blaas syndroom. Urgency-incontinentie treedt op als de detrusorcontractie niet kan worden onderdrukt, meestal door een verstoring van het geconditioneerde reflexmechanisme.

Prevalentie/incidentie.

Urine-incontinentie komt – afhankelijk van de gehanteerde definitie – voor bij een kwart tot ruim de helft van alle volwassenen vrouwen en bij minder dan 10% van de volwassen mannen. De prevalentie bij vrouwen en mannen neemt toe met het stijgen van de leeftijd. Het relatieve aandeel van urgency-incontinentie ligt waarschijnlijk tussen de 10% en 20%.¹

Ernst.

Het syndroom heeft met name een impact op de kwaliteit van leven. Zo kunnen bv. gevoelens van schaamte optreden als gevolg van urineverlies. Verder kunnen de dagelijkse sociale en beroepsmatige activiteiten verstoord raken vanwege de frequente mictie en incontinentie.

Behandeling.

Bij urgency-incontinentie is blaastraining eerste keus. De training is gericht op het vergroten van de blaascapaciteit. Indien blaastraining na drie maanden niet tot verbetering heeft geleid, heeft langer doorgaan met de behandeling geen zin.¹ Bij onvoldoende resultaat van de blaastraining kan de behandelaar overwegen om medicamenteuze behandeling met een muscarine-receptorantagonist (tolterodine, oxybutynine, solifenacine, darifenacine en fesoterodine) toe te voegen aan de behandeling.^{1,2,3} De werkzaamheid van deze middelen berust op blokkade van de muscarine-receptoren in de blaaswand. Dit vermindert de detrusorcontractiliteit en verandert het blaasgevoel. Over het algemeen is de effectiviteit van deze geneesmiddelen matig. Bijwerkingen zoals een droge mond en bij ouderen een verminderd cognitief functioneren treden geregeld op, terwijl ook voor het optreden van urineretentie dient te worden bewaakt. Vier weken na de start van de behandeling dient het resultaat van de behandeling te worden beoordeeld. Verder dient men ook bij voortzetting van de behandeling regelmatig (bv. eens per 3 maanden) de balans tussen effectiviteit en bijwerkingen te evalueren. Het gebruik van flavoxaat wordt niet (meer) aanbevolen in de Nederlandse behandelrichtlijnen, gezien de tegenstrijdige resultaten en het beperkt aantal onderzoeken. Er is verder geen consistent bewijs dat een muscarine-receptorantagonist (tolterodine, oxybutynine, solifenacine, darifenacine of fesoterodine) beter is dan een andere muscarine-receptorantagonist in het verbeteren van de symptomen van urgency-incontinentie.³ Preparaten met vertraagde afgifte (tolterodine, darifenacine en fesoterodine), preparaten die eenmaal daagse toediening dienen te worden (tolterodine met vertraagde afgifte, solifenacine, darifenacine en fesoterodine) en transdermale preparaten (oxybutynine pleisters) zijn geassocieerd met lagere prevalenties van droge mond dan direct afgiftepreparaten, hoewel het aantal patiënten dat stopt met de behandeling vanwege bijwerkingen even groot is.³

2. Beoordelingsmethode

2a Keuze van de behandeling waarmee wordt vergeleken

Bij urgency-incontinentie is blaastraining eerste keus. Bij onvoldoende resultaat van de blaastraining kan de behandelaar overwegen medicamenteuze behandeling met een muscarine-receptorantagonist (tolterodine, oxybutynine, solifenacine, darifenacine en fesoterodine) toe te voegen.

Twee van de klinische onderzoeken die in dit rapport worden beschreven hebben een studie-arm waarin patiënten werden behandeld met tolterodine. Verder is het niet aangetoond dat er klinisch relevante verschillen zijn in gunstige en ongunstige effecten tussen de muscarine-receptorantagonisten onderling (met uitzondering van flavoxaat). Om deze redenen wordt in dit rapport de effectiviteit van mirabegron alleen vergeleken met die van tolterodine.

2b Relevante uitkomstmaten

De EMA heeft aangegeven dat de gunstige effecten van de behandeling bepaald dienen te worden met behulp van een 'objectieve' uitkomstmaat (bv. aantal episodes van incontinentie, aantal micties) én een

'subjectieve' uitkomstmaat (bv. kwaliteit van leven) of een responderanalyse (bv. op basis van het aantal incontinentie-episodes).⁴ In de klinische studies waarin de effectiviteit van mirabegron is bepaald werden twee definities gehanteerd voor het bepalen of een persoon respondeerde op de behandeling. De eerste definitie voor een responder was een persoon met een afname van ten minste 50% in het gemiddeld aantal incontinentie-episodes ten opzichte van de uitgangswaarde. De tweede definitie voor een responder was een persoon die gedurende de behandeling geen incontinentie-episode had gehad. Verder bevoelde de EMA een studieduur van minimaal 3 maanden aan voor het bepalen van de gunstige effecten. Voor het bepalen van de ongunstige effecten bevoelde de EMA een studieduur van ten minste 12 maanden aan.⁴ Daarbij gaf de EMA aan dat het van belang was om speciaal te letten op de volgende uitkomstmaten: toename van urineretentie en toename van urineweginfecties.

2c Verantwoording literatuuronderzoek

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de 1B-tekst van het registratiedossier, de EPAR en van onderzoeken die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek werd uitgevoerd in de bestanden van Medline, Embase en Cochrane op 03 september 2013. De volgende zoektermen werden gebruikt: mirabegron (overactive bladder*). Er werden geen relevante trials gevonden die niet in het dossier aanwezig waren.

Tabellen 1 en 2 geven weer welke van de gevonden studies en andere bronnen zijn gebruikt.

Tabel 1. Klinische studies die zijn betrokken in de beoordeling

1 ^e auteur en jaar van publicatie [ref]	onderzoeks-opzet (level of evidence) [ITT/PP]	patiënten		interventie en controle	follow-up duur	(co-)primaire uitkomstmaat	Kans op bias
		N	kenmerken				
Herschorn et al, 2013 ⁵	dubbelblind, gerandomiseerd, fase III, klinisch onderzoek (A2) ITT	1306	lft. ≥ 18 jaar; ≥ 3 mnd symptomen OAB syndroom	- mirabegron (25 mg/d) - mirabegron (50 mg/d) - placebo	12 wk	- gemiddeld aantal incontinentie-episodes /24 uur - gemiddeld aantal micties/24 uur	
Khullar et al, 2013 ⁶	dubbelblind, gerandomiseerd, fase III, klinisch onderzoek (A2) ITT	1987	lft. ≥ 18 jaar; ≥ 3 mnd symptomen OAB syndroom	- mirabegron (50 mg/d) - mirabegron (100 mg/d) - tolterodine SR (4 mg/d) - placebo	12 wk	- gemiddeld aantal incontinentie-episodes /24 uur - gemiddeld aantal micties/24 uur	
Nitti et al, 2013 ⁷	dubbelblind, gerandomiseerd, fase III, klinisch onderzoek (A2) ITT	1329	lft. ≥ 18 jaar; ≥ 3 mnd symptomen OAB syndroom	- mirabegron (50 mg/d) - mirabegron (100 mg/d) - placebo	12 wk	- gemiddeld aantal incontinentie-episodes /24 uur - gemiddeld aantal micties/24 uur	
Chapple et al, 2013 ⁸	dubbelblind, gerandomiseerd, fase III, klinisch onderzoek (A2) ITT	2452	lft. ≥ 18 jaar; ≥ 3 mnd symptomen OAB syndroom	- mirabegron (50 mg/d) - mirabegron (100 mg/d) - tolterodine SR (4 mg/d)	1 jr	- veiligheid	

SR = vertraagde afgiftepreparaat; OAB = overactieve blaas

Tabel 2. Andere bronnen die zijn gebruikt in de beoordeling

titel [ref]	uitgevende instantie
Assessment report for mirabegron ⁹	EMA, Londen
NHG-standaard Incontinentie voor urine ¹	Nederlands Huisartsen Genootschap, Utrecht
Guidelines on urinary incontinence ²	European Association of Urology
Richtlijn urine-incontinentie voor de tweede- en derdelijnszorg ³	Nederlandse vereniging voor obstetrie & gynaecologie

3. Therapeutische waarde

De therapeutische waarde van mirabegron is beoordeeld op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Omdat de mirabegron 100 mg tablet in Nederland niet geregistreerd is, zijn alleen de resultaten van de behandeling met mirabegron 50 mg in dit rapport beschreven.

3a Gunstige effecten Evidentie

3a1 Resultaten van de gepoolde analyse van de drie placebo-gecontroleerde trials.

De EMA beoordeelde de werkzaamheid van mirabegron voornamelijk op basis van de resultaten van drie fase III gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken met een follow-up van 12 weken.^{5,6,7} Ieder onderzoek had een 2 weken durende placebo run-in periode. Na deze twee weken werden patiënten gerandomiseerd naar de behandeling met mirabegron of placebo. De gepresenteerde resultaten in dit rapport zijn op basis van de 'full analysis set' (FAS). Dit betekent dat in de statistische analyse alleen patiënten zijn meegenomen die ten minste één dosering van de medicatie hadden ingenomen. Van de gerandomiseerde patiënten was 72% vrouw. Verder was de gemiddelde leeftijd bij aanvang van de studie 59 jaar. De resultaten van de gepoolde analyse staan vermeld in tabel 3. In de gepoolde data van de drie fase III onderzoeken was een statistisch significante verbetering van het gemiddeld aantal incontinentie-episoden per 24 uur, het gemiddeld aantal micties per 24 uur, het percentage patiënten met een reductie van $\geq 50\%$ in het aantal incontinentie-episoden en het percentage patiënten met geen incontinentie-episode.

Tabel 3. Gunstige effecten van mirabegron in de gepoolde analyse van drie placebogecontroleerd, gerandomiseerd onderzoeken bij patiënten met overactieve blaas syndroom, na 12 weken behandeling^{9,10}

	mirabegron 50 mg/d (n = 1324)	placebo (n = 1328)	verschil mirabegron t.o.v. placebo (95% BI)
primaire uitkomstmaten			
gemiddeld aantal incontinentie-episoden / 24 uur			
uitgangswaarde (sd)	2,71 ^a	2,73 ^b	
verschil tov uitgangswaarde (sd)	-1,49 ^a	-1,10 ^b	-0,40 (-0,58 tot -0,21)
gemiddeld aantal micties / 24 uur			
uitgangswaarde (sd)	11,70	11,58	
verschil tov uitgangswaarde (sd)	-1,75	-1,20	-0,55 (-0,75 tot -0,36)
belangrijkste secundaire uitkomstmaat			OR (95% BI)
percentage responders			
$\geq 50\%$ reductie in gemiddeld aantal incontinentie-episode	70% ^a	60% ^b	1,54 (1,26 tot 1,89)
geen incontinentie-episode	44% ^a	38% ^b	1,32 (1,08 tot 1,61)

sd = standaarddeviatie

^a Resultaten gebaseerd op 862 patiënten die ten minste 1 incontinentie-episode hadden gehad voor de start van de studie.
^b Resultaten gebaseerd op 878 patiënten die ten minste 1 incontinentie-episode hadden gehad voor de start van de studie.

3a2 Resultaten van placebo-gecontroleerde onderzoek met actieve behandelarm (Khullar et al).

In één van de drie placebo-gecontroleerde onderzoeken (Khullar et al.⁶) was tevens een controle groep met actieve behandeling (tolterodine) meegenomen. In dit onderzoek werden in totaal 1987 patiënten gerandomiseerd (FAS = 1906 patiënten). Circa 40% van de patiënten had overheersend urgency-incontinentie alleen, 38% frequente mictie en urgency en 22% een gemengde vorm van stress- en urgency-incontinentie. Bij aanvang van de studie was de gemiddelde leeftijd 59 jaar. Van de gerandomiseerde patiënten was 72% vrouw en 99% Kaukasisch. De uitgangswaarden waren goed verdeeld over de studie-armen. De resultaten van deze studie staan vermeld in tabel 4.

Tabel 4. Gunstige effecten van mirabegron en vergelijkende behandelingen (tolterodine SR en placebo) na 12 weken behandeling⁶

	mirabegron 50 mg/d (n = 473)	tolterodine SR 4 mg/d (n = 475)	placebo (n = 480)	verschil mirabegron t.o.v. placebo (95% BI)	verschil tolterodine t.o.v. placebo (95% BI)
primaire uitkomstmaten					
gemiddeld aantal incontinentie-episoden / 24 uur					
uitgangswaarde (sd)	2,83 (0,17) ^a	2,63 (0,15) ^b	2,67 (0,14) ^c		
verschil tov uitgangswaarde (sd)	-1,57 (0,11) ^a	-1,27 (0,11) ^b	-1,17 (0,11) ^c	-0,41 (-0,72 tot -0,09)	-0,10 (-0,42 tot 0,21)
gemiddeld aantal micties / 24 uur					
uitgangswaarde (sd)	11,7 (0,14)	11,6 (0,13)	11,7 (0,14)		
verschil tov uitgangswaarde (sd)	-1,93 (0,11)	-1,59 (0,11)	-1,34 (0,11)	-0,60 (-0,90 tot -0,29)	-0,25 (-0,55 tot 0,06)
belangrijkste secundaire uitkomstmaat				OR (95% BI)	OR (95% BI)
percentage responders					
$\geq 50\%$ reductie in gemiddeld aantal incontinentie-episode	72% ^a	68% ^b	60% ^c	1,75 (1,23 tot 2,49)	1,44 (1,02 tot 2,03)
geen incontinentie-episode	45% ^a	47% ^b	41% ^c	1,23 (0,86 tot 1,76)	1,35 (0,95 tot 1,92)

BI = betrouwbaarheidsinterval; SR = vertraagd afgiftepreparaat; OR = odds ratio; sd = standaarddeviatie

^a Resultaten gebaseerd op 293 patiënten die ten minste 1 incontinentie-episode hadden gehad voor de start van de studie.
^b Resultaten gebaseerd op 300 patiënten die ten minste 1 incontinentie-episode hadden gehad voor de start van de studie.
^c Resultaten gebaseerd op 291 patiënten die ten minste 1 incontinentie-episode hadden gehad voor de start van de studie.

Mirabegron 50 mg per dag vertoonde in vergelijking met placebo een statistisch significante verbetering op de primaire uitkomstmaten (gemiddeld aantal incontinentie-episoden per 24 uur en het gemiddeld aantal micties per 24 uur) en het percentage patiënten met een reductie van $\geq 50\%$ in het gemiddeld aantal incontinentie-episoden. De gunstige effecten van mirabegron in deze studie (tabel 4) waren vergelijkbaar met die in de gepoolde analyse van de drie placebogecontroleerde onderzoeken (tabel 3). Tolterodine SR 4 mg per dag vertoonde in vergelijking met placebo geen statistisch significante verbetering op de primaire uitkomstmaten. Ten opzichte van placebo was er wel een significant hoger percentage patiënten met een reductie van $\geq 50\%$ in het gemiddeld aantal incontinentie-episoden. In het onderzoek van Khullar et al. werd geen statistisch analyse uitgevoerd om de effectiviteit van mirabegron te vergelijken met die van tolterodine. Echter, omdat de 95% betrouwbaarheidsintervallen (BI) overlappen, lijkt er geen statistisch significant verschil te zijn tussen de effectiviteit van mirabegron en die van tolterodine.

Discussie.

In de drie placebo-gecontroleerde onderzoeken is het effect in de placebo-arm relatief groot. Ten opzichte van placebo lijken de gunstige effecten van de behandeling van mirabegron en tolterodine over het algemeen beperkt.

Omdat het onderzoek van Khullar et al.⁶ alleen gepowerd was op de vergelijking tussen mirabegron en placebo (superioriteitsonderzoek), kunnen geen harde uitspraken worden gedaan over verschil in effectiviteit tussen mirabegron en tolterodine na 12 weken behandelen. Echter, in een onderzoek met veiligheid als primaire uitkomstmaat, werden de langetermijneffecten van de behandeling met mirabegron vergeleken met die van tolterodine.⁸ Na 12 maanden behandelen was de gemiddelde afname ten opzichte van de uitgangswaarde in het aantal incontinentie-episoden per 24 uur vergelijkbaar tussen mirabegron 50 mg en tolterodine SR 4 mg (-1,05 versus -1,33; $p > 0,05$). Ook de gemiddelde afname in het aantal micties per 24 uur was vergelijkbaar tussen mirabegron en tolterodine (-1,30 versus -1,47; $p > 0,05$). Verder werd er geen statistisch verschil gevonden in het percentage responders (geen incontinentie-episode: 43% versus 45%; $p > 0,05$).

In meerdere meta-analyses is de effectiviteit van muscarine-receptorantagonisten vergeleken met die van placebo. Ten opzichte van placebo lag in deze studies de afname in het gemiddelde aantal incontinentie-episoden tussen de 0,21 en 1,08 en de afname in het gemiddelde aantal micties tussen de 0,54 en 1,3.⁹ Dit is vergelijkbaar met de afname met mirabegron ten opzichte van placebo (afname in gemiddeld aantal incontinentie-episoden = 0,40 en afname in gemiddeld aantal micties = 0,55). Mede op basis van deze data concludeerde de EMA dat de gunstige effecten van mirabegron vergelijkbaar waren met die van een muscarine-receptorantagonist (tolterodine, oxybutynine, solifenacine, darifenacine en fesoterodine) en dat de gunstige effecten van mirabegron klinisch relevant waren.⁹

Conclusie.

In drie klinische onderzoeken was mirabegron effectiever dan placebo op de co-primaire uitkomstmaten (gemiddeld aantal incontinentie-episoden per 24 uur en gemiddeld aantal micties per 24 uur) en de belangrijkste secundaire uitkomstmaat (percentage responders). Op basis van een directe en indirecte vergelijking kan geconcludeerd worden dat de gunstige effecten van mirabegron vergelijkbaar zijn met die van tolterodine.

3b Ongunstige effecten

Evidentie.

Het direct vergelijkende veiligheidsonderzoek van Chapple et al.⁸ heeft de door de EMA aanbevolen studieduur van 12 maanden. In deze studie werden de ongunstige effecten van mirabegron vergeleken met die van tolterodine. De meest voorkomende ongunstige effecten van mirabegron 50 mg in dit onderzoek waren: hypertensie, urineweginfecties en hoofdpijn (tabel 5). De meest voorkomende ongunstige effecten van tolterodine SR 4 mg in deze studie waren: hypertensie, droge mond en urineweginfectie (tabel 5). In totaal melde 60% van de patiënten een ongunstig effect gedurende de behandeling met mirabegron en 63% van de patiënten tijdens de behandeling met tolterodine. De meeste bijwerkingen waren mild tot matig van ernst. Ernstige bijwerkingen werden gemeld door 5,2% van de patiënten die werden behandeld met mirabegron en 5,4% van de patiënten die werden behandeld met tolterodine. De incidentie van de verschillende bijwerkingen verschilde niet statistisch significant tussen mirabegron en tolterodine, behalve die van droge mond (mirabegron = 2,8% en tolterodine = 8,6%; $p =$ onbekend). Verder was het aantal stakers vanwege bijwerkingen vergelijkbaar (mirabegron = 6,4% en tolterodine = 6,0%). In totaal overleden 5 patiënten (mirabegron = 3 patiënten en tolterodine =

2 patiënten) tijdens de behandeling. Er waren geen aanwijzingen dat deze gebeurtenissen gerelateerd waren aan de behandeling.

Tabel 5. Ongunstige effecten van mirabegron en tolterodine na 1 jaar behandelen⁸

Ongunstige effect	mirabegron 50 mg/d (n = 812)	tolterodine SR 4 mg/d (n = 812)
hypertensie	75 (9,2%)	78 (9,6%)
urinewegsinfectie	48 (5,9%)	52 (6,4%)
hoofdpijn	33 (4,1%)	20 (2,5%)
nasofaryngitis	32 (3,9%)	25 (3,1%)
droge mond	23 (2,8%)	70 (8,6%)
constipatie	23 (2,8%)	22 (2,7%)
rugpijn	23 (2,8%)	13 (1,6%)
sinusitis	22 (2,7%)	12 (1,5%)
duizeligheid	22 (2,7%)	21 (2,6%)
influenza	21 (2,6%)	28 (3,4%)
tachycardie	8 (1,0%)	25 (3,1%)

De ongunstige effecten die het vaakst gemeld werden tijdens de drie 12 weken durende placebogecontroleerde onderzoeken waren tachycardie en urineweginfecties.¹⁰ De frequentie van tachycardie was 1,2% en de frequentie van urineweginfectie was 2,9% bij patiënten die mirabegron 50 mg kregen. Verder gaf mirabegron ten opzichte van placebo een toename van ongeveer 1 bpm in polsfrequentie en een toename van ongeveer ≤ 1 mmHg in bloeddruk. In de klinische onderzoeken verhoogde dit niet de frequentie van het aantal cardiovasculaire gebeurtenissen (hypertensie, tachycardie).⁹ De veranderingen in polsfrequentie en in bloeddruk waren reversibel na het stopzetten van de behandeling.

Droge mond is de meest frequente gemelde bijwerking tijdens de behandeling met een muscarine-receptorantagonist (inclusief tolterodine). Andere vaak voorkomende bijwerkingen zijn obstipatie, wazig zien, moeheid en cognitieve disfunctie.³

Discussie.

De EMA concludeerde dat het veiligheidsprofiel van mirabegron gunstig was en dat het profiel vergelijkbaar is met die van de muscarine-receptorantagonisten.⁹

Bij suprathérapeutische doseringen van mirabegron (200 mg) werd bij vrouwen 5 uur na de behandeling een gemiddeld verschil gevonden van 10,42 msec (bovengrens van het eenzijdige 95% BI 13,44 msec) op het gecorrigeerde QT-interval ten opzichte van placebo. Verder nam het maximale gemiddelde verschil in hartfrequentie ten opzichte van placebo bij gezonde proefpersonen toe met 6,7 bpm bij mirabegron 50 mg en 17,3 bpm bij mirabegron 200 mg.¹⁰

Conclusie.

Er zijn geen klinische relevante verschillen tussen mirabegron en tolterodine. Vaak gemelde ongunstige effecten tijdens de behandeling met mirabegron zijn urineweginfecties en tachycardie. Vaak gemelde ongunstige effecten gedurende de behandeling met tolterodine zijn droge mond en bij ouderen een verminderd cognitief functioneren. Bij beide geneesmiddelen zijn over het algemeen de bijwerkingen mild tot matig van ernst. Verder was in een direct vergelijkende studie het percentage patiënten dat stopt met de behandeling vanwege bijwerkingen vergelijkbaar tussen mirabegron en tolterodine.

3c1 Ervaring

Tabel 6. Ervaring met mirabegron en vergeleken behandeling

	mirabegron	tolterodine
beperkt: < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)	X (2013)	
voldoende: ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren		X (1998)
ruim: > 10 jaar op de markt		

Conclusie.

De ervaring met mirabegron is beperkt en die met tolterodine is ruim.

3c2 Toepasbaarheid

Contra-indicaties: Tolterodine is gecontraïndiceerd bij patiënten met urineretentie, onvoldoende gereguleerd nauwe kamerhoekglaucoom, myasthenia gravis, ernstige colitis ulcerosa en een toxisch megacolon.

Specifieke groepen: Mirabegron wordt niet aanbevolen bij patiënten met eindstadium nierfalen (GFR < 15 ml/min/1,73 m² of patiënten die hemodialyse nodig hebben), ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh-klasse C) of ernstige ongecontroleerde hypertensie (systolische bloeddruk ≥ 180 mm Hg en/of diastolische bloeddruk ≥ 110 mm Hg), omdat het geneesmiddel niet is onderzocht bij deze patiëntenpopulaties. De plasmaconcentraties van mirabegron en tolterodine kunnen stijgen bij verminderde nierfunctie en bij verminderde leverfunctie. De mirabegron dosering dient verlaagd te worden naar 25 mg eenmaal daags bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (GFR 15 tot 29 ml/min/1,73 m²) en patiënten met matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh-klasse B). Ook bij patiënten die gelijktijdig een sterke CYP3A-remmer gebruiken én lichte/matige nierinsufficiëntie (GFR 30 tot 89 ml/min/1,73 m²) of lichte leverinsufficiëntie (Child-Pugh-klasse A) hebben, dient de mirabegron dosering verlaagd te worden naar 25 mg eenmaal daags. De tolterodine SR dosering dient verlaagd te worden naar 2 mg eenmaal daags bij patiënten met een verminderde leverfunctie of sterk verminderde nierfunctie (GFR ≤ 30 ml/min/1,73 m²).

Interacties: Wanneer mirabegron wordt gecombineerd met een CYP2D6-substraat met een smalle therapeutische index (bv. imipramine) of een P-gp-substraat (zoals dabigatran) is voorzichtigheid geboden, omdat mirabegron een zwakker remmer van CYP2D6 en P-gp is. Indien mogelijk, dient men het gelijktijdig gebruik van tolterodine met sterke CYP3A4-remmer (zoals macrolide antibiotica) te vermijden, omdat deze middelen de plasmaconcentratie van tolterodine kunnen verhogen. Tolterodine kan het effect van prokinetica verminderen.

Waarschuwingen en voorzorgen: Bij suprathérapeutische doseringen van mirabegron en tolterodine is QT-intervalverlenging waargenomen. Mirabegron en tolterodine dienen met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met risicofactoren voor QT-verlenging. Tolterodine dient verder met de nodige voorzichtigheid te worden gebruikt bij significante obstructie van de blaas met risico op urineretentie, gastro-intestinale obstructie of risico op verminderde gastro-intestinale motiliteit, autonome neuropathie en hiatus hernia.

Overig: Bij dierproeven zijn reproductietoxiciteit aangetoond, derhalve worden mirabegron en tolterodine niet aangeraden bij zwangere vrouwen. Deze middelen dienen ook niet gebruikt te worden tijdens borstvoeding.

Conclusie.

Mirabegron is even breed toepasbaar als tolterodine.

3c3 Gebruiksgemak

Tabel 7. Gebruiksgemak mirabegron en vergeleken behandelingen

	mirabegron	tolterodine (SR)
toedieningswijze	oraal	oraal
toedieningsfrequentie	eenmaal daags	eenmaal daags

Conclusie.

Mirabegron 50 mg dient net als tolterodine SR 4 mg eenmaal daags te worden ingenomen.

3d Eindconclusie therapeutische waarde

Bij de symptomatische behandeling van aandrang (urgency), verhoogde mictiefrequentie en/of urgency-incontinentie zoals deze kunnen voorkomen bij volwassen patiënten met het overactieve blaas syndroom heeft mirabegron een therapeutische gelijke waarde ten opzichte van tolterodine.

4. Claim van de fabrikant en oordeel van de WAR

4a Claim van de fabrikant

“Over het algemeen genomen heeft mirabegron een therapeutische gelijkwaarde ten opzichte van de standaardbehandeling met muscarine-receptorantagonisten.”

4b Oordeel WAR over de claim van de fabrikant

Op basis van een directe en indirecte vergelijking zijn de gunstige effecten van mirabegron vergelijkbaar met die van tolterodine. Vaak gemelde ongunstige effecten tijdens de behandeling met mirabegron zijn urineweginfecties en tachycardie. Vaak gemelde ongunstige effecten gedurende de behandeling met tolterodine zijn droge mond en bij ouderen een verminderd cognitief functioneren. Bij beide geneesmiddelen zijn over het algemeen de bijwerkingen mild tot matig van ernst. Verder was in een direct vergelijkende studie het percentage patiënten dat stopt met de behandeling vanwege bijwerkingen vergelijkbaar tussen mirabegron en tolterodine. Op basis van deze data kan geconcludeerd worden dat de ongunstige effecten van mirabegron vergelijkbaar zijn met die van tolterodine.

5. Literatuur

Zie pagina 10.

Deze tekst is door de Wetenschappelijke Adviesraad vastgesteld in haar vergadering van 16 september.

De gegevens uit dit farmacotherapeutisch rapport zullen worden verwerkt in hoofdstuk 8/C/20 van het Farmacotherapeutisch Kompas.

Bijlage Wijzigingen voor Farmacotherapeutisch Kompas

Kosten:

Apotheekinkooprijzen (excl. BTW)		
	<i>mirabegron 50 mg</i>	<i>tolterodine 4 mg (SR)</i>
prijs*	€33,95 (voor 30 tabletten)	€23,22 (voor 28 tabletten)
kosten per 28 dagen	€31,69	€23,22

*Bron: Z-index.

Voorstel FK-advies:

Indien een blaastraining fysiek en cognitief niet mogelijk of onvoldoende effectief is, kan de therapie worden ondersteund door een muscarine-receptorantagonist of een β -3-adrenoreceptoragonist (mirabegron). Indien een muscarine-receptorantagonist wordt ingezet, is het beter om de behandeling te starten met darifenacine, fesoterodine, solifenacine, tolterodine met gereguleerde afgifte of de oxybutyninepleister, omdat deze minder anticholinerge bijwerkingen geven dan de andere muscarine-receptorantagonisten. Tijdens de therapie dient regelmatig te worden beoordeeld of het bereikte positieve effect opweegt tegen de bijwerkingen. Oxybutyninetablet ('immediate release') of stroop is op grond van de beschikbare onderzoeksgegevens en doseringsadvies eerste keus bij kinderen. Ten opzichte van de muscarine-receptorantagonisten is er minder ervaring met mirabegron.

Literatuur

- ¹ Nederlands Huisartsen Genootschap. NHG-standaard Incontinentie voor urine. 2006. Beschikbaar via www.nhg.org.
- ² Lucas MG, Bedretdinova D, Bosch JLHR et al. Guidelines on urinary incontinence. 2013. Beschikbaar via www.uroweb.org.
- ³ Nederlandse vereniging voor obstetrie & gynaecologie. Richtlijn urine-incontinentie voor de tweede- en derdelijnszorg. 2013. Beschikbaar via www.nvu.nl.
- ⁴ European Medicine Agency. Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of urinary incontinence. London, 2013. Beschikbaar via www.ema.europa.eu.
- ⁵ Herschorn S, Barkin J, Castro-Diaz D, et al. A Phase III, Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled, Multicentre Study to Assess the Efficacy and Safety of the β 3 Adrenoceptor Agonist, Mirabegron, in Patients With Symptoms of Overactive Bladder. *Urology* 2013; 82: 313-20.
- ⁶ Khullar V, Amarenco G, Angulo JC, et al. Efficacy and tolerability of mirabegron, a β (3)-adrenoceptor agonist, in patients with overactive bladder: results from a randomised European-Australian phase 3 trial. *Eur Urol* 2013; 63: 283-95.
- ⁷ Nitti VW, Auerbach S, Martin N, et al. Results of a randomized phase III trial of mirabegron in patients with overactive bladder. *J Urol* 2013; 189: 1388-95.
- ⁸ Chapple CR, Kaplan SA, Mitcheson D, et al. Randomized double-blind, active-controlled phase 3 study to assess 12-month safety and efficacy of mirabegron, a β (3)-adrenoceptor agonist, in overactive bladder. *Eur Urol* 2013; 63: 296-305.
- ⁹ European Medicine Agency. Assessment report for mirabegron. London, 2013. Beschikbaar via www.ema.europa.eu.
- ¹⁰ European Medicine Agency. SPC mirabegron. London, 2013. Beschikbaar via www.ema.europa.eu.