



## PRÆPARATANMELDELSE

Indsatser for Rationel Farmakoterapi

Estimeret læsetid: 10 minutter

### Duavive® (konjugeret østrogen og bazedoxifen)

#### Sammenlignelig effekt

Behandling med Duavive erstatter den reducerede produktion af østrogen, og mindsker herved hede-svedeture, hos kvinder i overgangsalderen. Præparatet er markedsført til brug i kvinder, hvor kombinationsbehandling med gestagen ikke er hensigtsmæssig. Effekten er sammenlignelig med eksisterende medicinske tilbud til behandling af gener i forbindelse med overgangsalderen, blandt kvinder med en livmoder. Der er ikke påvist nævneværdige fordele ved Duavive frem for eksisterende præparater med østrogen som monoterapi eller østrogen i kombination med progesteron. Der er bekymringer for både potentielle og påviste ulemper, herunder omfanget af en eventuelt øget risiko for ukontrolleret vækst af livmoderslimhinden og kræft i livmoderslimhinden. Hvis behandling med gestagen er hensigtsmæssig og tåles af kvinden, kan man i de fleste tilfælde med fordel bruge eksisterende præparater, eksempelvis østrogen i kombination med progesteron som tabletbehandling, fremfor Duavive. Duavive er dyrere end flertallet af eksisterende alternative præparater.

#### Hvad skal jeg vide om Duavive?

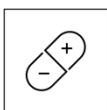
**Præparatets bestanddele:** *Konjugeret østrogen og bazedoxifen-acetat, en selektiv østrogenreceptor-modulator (SERM).*

**Administration/dosis:** *Anbefalet dagligt dosis er én tablet dagligt, som indeholder 0,45 mg konjugeret østrogen og bazedoxifen acetat sv.t. til 20 mg bazedoxifen.*

**Virkningsmekanisme:** *Konjugeret østrogen erstatter den reducerede produktion af østrogen efter overgangsalderen hos kvinder, og mindsker herved symptomer såsom hede-svedeture. Da østrogen er en vækstfaktor for livmoderslimhinden, øger de risikoen for ukontrolleret vækst af slimhinden (endometriehyperplasi) og kræft i livmoderslimhinden. Bazedoxifen er en selektiv østrogenreceptor-modulator (SERM), der modvirker østrogens virkning på vækst af livmoderslimhinden, hos kvinder med en livmoder.*

**Indikation:** *Behandling af gener betinget af østrogenmangel efter overgangsalderen, særligt hede-svedeture, hos kvinder der har en livmoder.*

#### Konklusion



#### Effekt

Behandling med Duavive resulterer i reduktion af hyppigheden og sværhedsgraden af hede-svedeture (vasomotoriske gener) blandt kvinder efter overgangsalderen. Behandling med Duavive har beskeden effekt på tørhed og irritation i skeden.



### Bivirkninger



De hyppigste bivirkninger er mavesmerter og lokale gener i skeden. Den alvorligste kendte bivirkning, som ses hos 0,01-0,1% af brugere, er venøse blodpropper (venøse tromboemboliske events). Langtidsrisiko for forskellige kræftformer kendes endnu ikke.



### Pris

Prisen ligger over de perorale behandlingsalternativer, men er omtrent tilsvarende de transdermale behandlingsalternativer. Der gives aktuelt hverken generelt eller klausuleret tilskud til behandling med Duavive, men der kan søges enkelttilskud såfremt gestagenbehandling er afprøvet og ikke er hensigtsmæssig.

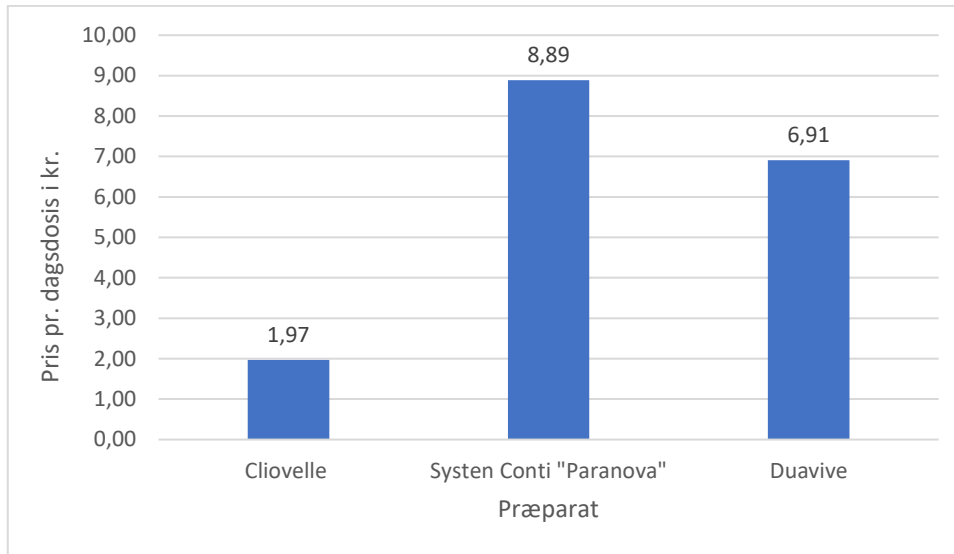
## Hvordan er behandlingsalternativerne i forhold til hinanden?

	Duavive	Placebo		
 <p><b>Effekt</b></p>	<p>Procentdelen af patienter, der oplever minimum 75% reduktion i antal og/eller sværhedsgrad af hede-svedeture<sup>1</sup></p>	39%	6%	NNT: 3
	<p>- Ved 4 uger efter behandlingsstart</p> <p>- Ved 12 uger efter behandlingsstart</p>	61%	27%	NNT: 2,9
 <p><b>Bivirkning</b></p>	<p>Meget almindelige bivirkninger (&gt;10%): Mavesmerter</p> <p>Almindelige bivirkninger (10%&gt;1%): Svampeinfektion i underlivet, forstoppelse, diaré, kvalme, muskelkramper, øgede triglycerider i blodet</p> <p>Ikke almindelige bivirkninger (0,1%&lt;1%): Betændelse i galdeblæren</p> <p>Sjældne bivirkninger (0,01%&lt;0,1%): Venøse blodpropper</p>			

### Pris

Duavive koster 6,93 kr. pr. daglig dosis. Et sammenligneligt østrogen-gestagen monofase substitutionspræparat i tabletform, fx Cliovelle (producent CampusPharma), koster 165,20 for 84 stk, dvs. 1,96 kr. pr. daglig dosis (pr. 16/4 2020). Duavive er altså dyrere end de billigste behandlingsmæssige alternativer. Substitutionspræparater med kvindelige kønshormoner varierer dog i pris afhængig af præparattype og administrationsvej, eksempelvis tablet og plaster (se figur 1).

Figur 1: Pris pr. pr. 16/4 2020 Dagsdosis for Duavive og billigste, sammenlignelige, repræsentative mono-fase østrogen- og progesteronpræparater; hhv. Cliovelle (tabletter á 1 mg estradiol/0,5 mg norethisteronacetat) og System Conti (depotplaster á 50 mikrogram estradiol/170 mikrogram norethisteronacetat/24 timer).



## Evidensgennemgang

### Er præparatet effektivt?



#### Effekt

Effekten af Duavive er undersøgt i ét fase 2-studie samt seks fase 3-studier, hvoraf ét omhandlede effekten på hede-svedeture (SMART-2), og ét omhandlede effekten på tørhed og irritation i skeden (vulvo-vaginal atrofi) (SMART-3)<sup>2</sup>. De øvrige fase 3-studier omhandlede hhv. forekomst af ukontrolleret vækst af livmoderslimhinden (endometriehyperplasi), forebyggelse af osteoporose (2 studier), og ændringer i densitet af brystvæv samt brystspændinger ved behandling med de aktive komponenter i Duavive.

I studie 305, som omhandlede effekt på hede-svedeture, modtog 104 kvinder den markedsførte dosis af aktive virkestoffer i Duavive, mens 52 kvinder fik placebo.

I studie 306, som omhandlede effekt på tørhed og irritation i skeden (vulvo-vaginal atrofi), modtog 152 kvinder den markedsførte dosis af aktive virkestoffer i Duavive, mens 76 fik placebo.

I disse 2 studier var der ikke medtaget en kontrolgruppe, der fik kombinationsbehandling med østrogen og progesteron, men historiske data fra andre studier viser, at effekten på hede-svedeture er sammenlignelig. Bazedoxifen virker agonistisk på østrogenreceptorer i knogler, og antagonistisk på østrogenreceptorer i endometrie- og brystvæv. Den samlede dosis af østrogen er højere ved administrering af Duavive (0,45 mg) end ved brug af et sammenligneligt præparat med konjugeret østrogen uden bazedoxifen, eksempelvis Premarin, 0,3 mg, som tilsvarende lavdosis behandling med 1 mg østradiol. Der er begrænset viden om hvordan kombinationen af de to indholdsstoffer i præparater, indvirker på risikoen for hormonfølsomme kræfttyper på langt sigt<sup>2</sup>.

### Hede-svedeture (vasomotoriske gener)

Duavive har en signifikant effekt på antal og sværhedsgrad af hede-svedeture. Efter 4-8 ugers behandling med Duavive var der gennemsnitlig tre færre daglige hede-



svedeture ift. placebogruppen. Sværhedsgraden af hede-svedeture (på en skala fra 1-3) blev i gennemsnit reduceret med 0,5 point efter 4 ugers behandling, og 0,6 point efter 12 ugers behandling.

Samlet set havde knap 40% en mindst 75% reduktion i antal eller sværhedsgrad af hede-svedeture efter 4 uger (6% for placebo), mens 61% opnåede 75% reduktion af symptomer ved 12 ugers behandling (27% for placebogruppen).

### **Vulvo-vaginal atrofi**

Duavive har beskeden effekt på symptomer på tørhed og irritation i skeden (vulvo-vaginal atrofi). Der var bedring af de objektive parametre, med signifikant øget modning af vaginale slimhindeceller efter 12 ugers behandling, og nedsat oplevelse af skedetørhed, men samlet set var der ikke effekt på de subjektive symptomer efter 12 ugers behandling. I Danmark anbefales systemisk behandling ikke til tørhed og irritation i skedeområdet, hvor man i stedet bør anvende lokalbehandling med østrogen<sup>3</sup>.

### **Hvad er der af ulemper?**



#### **Bivirkninger**

En almindelig bivirkning er mavesmerter, som forekommer blandt over 10%. Almindelige bivirkninger, som forekommer hos under 10% omfattede svamp i skedeområdet, forstoppelse, diaré og kvalme, muskelkramper og forhøjede triglycerider i blodet. Sjældne bivirkninger omfatter betændelse i galdeblæren, og meget sjældne bivirkninger omfatter venøse blodpropper.

### **Vidensgrundlag**

Viden om bivirkninger stammer fra behandling af i alt 1.224 postmenopausale kvinder med den markedsførte dosis af Duavive, mens samlet set 4.158 postmenopausale kvinder blev behandlet med en kombination af bazedoxifen og konjugerede østrogener i forskellige doseringer i 2 år.

### **Kræftirisiko**

Ved brug af Duavive skal det bemærkes, at der ved østrogenpræparater er en øget risiko for hormonfølsomme kræfttyper, herunder brystkræft. Grundet den korte opfølgningstid af kvinder behandlet med Duavive, er der endnu ikke kendskab til den nøjagtige eventuelle risiko. Et retrospektivt case-kontrol studie blev publiceret i 2019 i The Lancet, ud fra originaldata fra 58 studier, med samlet set 143.887 kvinder med brystkræft (cases), og 424.972 uden brystkræft (kontroller). Dette studie påviste, at alle former for hormonterapi i forbindelse med overgangsalderen er associeret med øget risiko for brystkræft<sup>4</sup>, fraset lokalbehandling med østrogen i skedeområdet. En forhøjet risiko blev i særlig grad observeret for kombinationspræparater indeholdende gestagen og østrogen. Den associerede risiko for brystkræft var øget med 60% de første 4 år af behandlingen, og øget med 108% under 5-14 års behandling. For kvinder af normal vægt i alderen 50-69 år, er



risikoen for at udvikle brystkræft 6,3%. Ved anvendelse af østrogen i kombination med gestagen øges risikoen til 8,3%, og ved anvendelse af østrogen som monoterapi øget risikoen til 6,8%. Dette hvilket tilsvarende én ud af 50 kvinder, der anvender østrogen og gestagen i fem år, henholdsvis yderligere én ud af 200, der anvender østrogen i fem år, vil udvikle brystkræft. Det er dog usikkert i hvilken grad disse resultater kan overføres til kombinationsbehandling med østrogen og bazedoxifen.

En eventuelt øget risiko for kræft i æggestokkene (ovariecancer) og kræft i livmoderslimhinden (endometrie-cancer) er ikke dokumenteret, og er i litteraturen hyppigst set ved østrogen som monoterapi. Bazedoxifen har teoretisk set en effekt der modvirker vækst af livmoderslimhinden.

### Hvad mere skal jeg vide?

#### **Begrænset viden:**

Der er begrænset viden om effekten og bivirkningerne af Duavive blandt kvinder >65 år, og der er ingen viden om effekten og bivirkningerne af Duavive blandt kvinder >75 år. Lægemidlet er i Danmark under skærpet indberetningspligt. Alle eventuelle bivirkninger ved brugen skal derfor indberettes til Lægemiddelstyrelsen

#### **Kontraindikationer<sup>5</sup>:**

Duavive er markedsført til brug blandt postmenopausale kvinder, hvor behandling med et gestagen ikke er hensigtsmæssigt. Præparatet er ikke systematisk afprøvet blandt kvinder, der endnu ikke er gået i menopause, eller er i klimakteriet (<12 måneder siden sidste menstruation)

Duavive anbefales herudover ikke til patienter med

- Overfølsomhed over for ét eller flere indholdsstoffer
- Kendt, mistænkt, eller tidligere brystkræft eller østrogenfølsom kræftsygdom (fx endometrie-cancer)
- Blødning fra underlivet af ukendt årsag
- Ubehandlet endometriehyperplasi
- Kendt, mistænkt, eller tidligere venøs tromboembolisk sygdom (fx dyb venetrombose, lungeemboli eller retinavene-trombose)
- Kendt trombofili (fx protein C, protein S eller antitrombin-mangel)
- Kendt eller tidligere arteriel tromboembolisk sygdom (fx myokardieinfarkt eller slagtilfælde)
- Akut leversygdom eller tidligere leversygdom med fortsat abnorme leverparametre
- Porfyri

Der skal udvises forsigtighed med Duavive, hvis patienten falder i en af følgende kategorier, eller tidligere har oplevet forværring af en af disse sygdomme under hormonbehandling:

- Leiomyomer (fibromer i uterus) eller endometriose
- Risikofaktorer for tromboembolisk sygdom
- Risikofaktorer for østrogenafhængig kræftsygdom, fx førstegradsslægtning med Brystkræft



- Forhøjet blodtryk
- Leversygdom
- Diabetes med eller uden følgesygdomme
- Galdesten
- Migræne eller alvorlig hovedpine
- Systemisk lupus erythematosus
- Tidligere endometriehyperplasi
- Epilepsi
- Astma
- Otosklerose

### **Interaktioner:**

Konjugeret østrogen metaboliseres delvist af cytochrom P450, herunder CYP3A4. Således er det muligt, at metabolisme øges ved samtidig brug af visse CYP-inducerende lægemidler som fx antiepileptika.

Bazedoxifen metaboliseres primært af uridin difosfat glucuronyltransferase (UGT) enzymer, og metabolismen kan øges ved brug af visse lægemidler som fx rifampicin, phenobarbital, carbamazepin og phenytoin.

### **Ophør med behandlingen:**

Behandlingsophør skal ske, såfremt man under behandlingen erkender én eller flere af de beskrevne kontraindikationer (se ovenfor). Herudover tilrådes behandlingsophør ved

- Gulsot eller nedsat leverfunktion
- Signifikant stigning i blodtryk
- Nyopstået hovedpine af migræne-type

### **Patientpræferencer og særlige forhold:**

Der er ingen særlige forhold vedrørende brug af præparatet Duavive der adskiller sig væsentligt fra lignende østrogen-progesteron tabletbehandlinger. Duavive findes ikke som transdermal behandling.

### **Referencer**

1. Pinkerton JV, Utian WH, Constantine GD, Olivier S, Pickar JH. Relief of vasomotor symptoms with the tissue-selective estrogen complex containing bazedoxifene/conjugated estrogens: a randomized, controlled trial. *Menopause* (New York, NY). 2009;16(6):1116-24.
2. EMA. European Public Assessment Report - Duavive® [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/duavive-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/duavive-epar-public-assessment-report_en.pdf). 2019.
3. Løkkegård E EJ. Hormonbehandling til klimakteriet og menopausen. *Rationel Farmakoterapi*. 2016(August 2016).
4. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *Lancet* (London, England). 2019.



5. EMA. Duavive® produktresumé.  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/duavive-epar-product-information\\_enpdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/duavive-epar-product-information_enpdf). 2019.