

# Refusjonsrapport - Yentreve

## 1 Oppsummering

**Formål:** Å vurdere Yentreve (duloksetin) for pliktmessig refusjon etter forskrift av 18. april 1997 nr. 330 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler og spesielt medisinsk utstyr (blåreseptforskriften) § 9 pkt. 40 litra c.

**Indikasjon:** Moderat til alvorlig stressinkontinens hos kvinner

**Bakgrunn:** Yentreve er det første legemidlet til behandling av stressinkontinens. Alternative behandlingsformer er i hovedsak bekkenbunnstrening og kirurgi. Kliniske studier har vist at preparatet gir en beskjeden effekt, og stort frafall på grunn av bivirkninger.

**Resultat:** Legemiddelverket vurderer at Yentreves effekt og bivirkningsprofil ikke tilsier at preparatet skal godkjennes for pliktmessig refusjon. Dertil kommer det at de tilgjengelige ikke-medikamentelle behandlingsalternativene vurderes som gode, og etter Legemiddelverkets vurdering er det ikke dokumentert at behandling med Yentreve er kostnadseffektiv i forhold til disse.

**Vedtak:** Legemiddelverket har vedtatt at Yentreve ikke skal godkjennes for pliktmessig refusjon. For enkelte pasienter vil det likevel kunne vurderes individuell refusjon etter § 2, etter følgende vilkår:

- Antall inkontinensepisoder  $\geq$  14/uke
- Bekkenbunnstrening må være forsøkt uten tilfredsstillende effekt i 6 mnd
- Kirurgi kontraindisert
- Bivirkninger skal vurderes etter 2-4 uker
- Effekten skal vurderes etter 4 uker

## 2 Søknadslogg

Refusjonssøker:	Eli Lilly Norge AS
Preparat:	Yentreve
Virkestoff:	Duloksetin
Indikasjon:	Indisert for kvinner til behandling av moderat til alvorlig stressinkontinens
ATC-nr:	Ikke fastsatt
Søknadsprosess:	Søknad mottatt Statens legemiddelverk: 2004-11-16 Vedtak fattet: 2005-04-27 Saksbehandlingstid: 181 dager inkludert prisfastsettelse

## 3 Introduksjon/Bakgrunn

### 3.1 Beskrivelse av det underliggende helseproblem

Med inkontinens forstås ufrivillig påvisbar lekkasje som utgjør et sosialt eller hygienisk problem. Urininkontinens kan grovt deles inn i to hovedgrupper:

Lekkasje utløst av anstrengelse, nysing eller hoste (stressinkontinens (SUI))

Lekkasje ved vannlatingstrang (urgeinkontinens (UII))

Når stress- og urgeinkontinens forekommer samtidig, kalles det blandingsinkontinens<sup>1</sup>.

Urininkontinens er en meget utbredt tilstand og affiserer ca. 20 - 40 % av voksne kvinner, dvs. rundt 400 000 kvinner<sup>2</sup>. Ifølge søker er halvparten av denne gruppen kvinner med SUI, hvorav 30-50 000 er plaget og 12 000 søker behandling.<sup>3</sup>

Stress- og urgeinkontinens er ikke farlige tilstander, i den betydning at de kan medføre andre livstruende sykdommer eller død. Tilstanden fører imidlertid til en rekke plager av fysisk og sosial art som kan få store konsekvenser for selvfølelse, psyke, livskvalitet og livsutfoldelse<sup>4</sup>. Dersom urininkontinens fører til at kvinner unngår fysisk aktivitet, kan dette sekundært få store konsekvenser for kvinners helse, trivsel og livskvalitet. Urgeinkontinens regnes ofte for å være den mest belastende tilstanden av de to, og det er vist at pasienter med denne tilstanden har en lavere livskvalitet enn pasienter med stressinkontinens<sup>3</sup>.

Stressinkontinens er per i dag ikke innlemmet i sykdomslisten (§ 9) i blåreseptforskriften. Refusjonssøker har derfor søkt om at punkt 40 utvides fra ”Motorisk hyperaktiv nevrogen blære med lekkasje (urge-inkontinens) og enuresis nocturna” til ” Motorisk hyperaktiv nevrogen blære med lekkasje (urge-inkontinens), *stressinkontinens* og enuresis nocturna”.

### 3.2 Eksisterende behandlingsmuligheter

Det finnes per i dag ikke noe annet legemiddel på det norske markedet indisert til behandling av SUI. Nåværende behandlingsalternativ er bekkenbunnstrening og kirurgi.

Bekkenbunnstrening er den viktigste behandlingen, om det gjøres riktig, er det effektivt, enkelt, uten bivirkninger og billig<sup>5</sup>. Det oppnås kontinens hos 20 – 85 %<sup>5</sup>, men det er en fordel med oppfølging for å opprettholde compliance. Hvis konservative tiltak som bekkenbunnstrening ikke gir tilstrekkelig effekt, kan kirurgi vurderes. Den vanligste formen er i dag TVT-operasjon (tensjonsfri vaginaltape), der foreløpige erfaringer tilsier at 90 %<sup>5</sup> av

de opererte kvinnene blir helbredet eller betydelig bedre. Inngrepet tolereres godt, og har få komplikasjoner. Det foreligger imidlertid ingen studier som sammenligner metoden med andre kirurgiske inngrep.

#### 4 Behandling med duloksetin

Duloksetin er en kombinert serotonin- (5-HT-) og noradrenalin- (NA-) reopptakshemmer. I dyreforsøk fører et forhøyet nivå av 5-HT og NA i sakral spinalmarg til økt tonus i urinrøret via en forsterket nervus pudendus-stimulering av urinrørets tverrstripede lukkemuskel kun i løpet av lagringsfasen av vannlatingssyklusen. En lignende mekanisme hos kvinner er antatt å resultere i kraftigere urethra-lukking under lagringsfasen med fysisk stress, og dette er antatt å forklare effekten av duloksetin i behandlingen av kvinner med stressinkontinens<sup>6</sup>.

##### Kliniske studier

Effekten av duloksetin 40 mg gitt to ganger daglig for behandling av stressinkontinens ( $\geq 7$  inkontinensepisoder per uke i fase 3 studier og  $\geq 4$  inkontinensepisoder per uke i fase 2-studier) er undersøkt i fire dobbelt blinde, randomiserte, placebokontrollerte studier over 12 uker hvor 1913 kvinner (22-83 år) med stressinkontinens ble randomisert til duloksetin (958 pasienter) og placebo (955 pasienter). Primære endepunkt var antall inkontinensepisoder (IEF) og inkontinensspesifikk livskvalitet (I-QoL). Duloksetin har vist en større effekt på IEF og I-QoL enn placebo, men resultatene var ikke statistisk signifikante i alle studiene<sup>7</sup>.

**Tabell 1: % endring i antall inkontinensepisoder (IEF) fra studiestart til studieslutt**

Studie	Varighet	Duloksetin	Placebo	p-verdi
SBAT (fase 3)	12 uker	-50	-29	0,02
SBAV (fase 3)	12 uker	-50	-27	<0,001
SBAX (fase 3)	12 uker	-54	-40	0,050
SAAV (fase 3)	12 uker	-58	-40	0,114
Meta-analyse	12 uker	-52	-33	<0,001

Størrelsen på den relative effekten av duloksetin på IEF var ca 50 – 58 %, mens placeboeffekten var 27 – 40 %. Antall inkontinensepisoder ved studiestart i fase 3 studiene var 17-19 per uke, og absolutt median reduksjon i antall inkontinensepisoder per uke var 1,5–3,0–3,9 sammenlignet med placebo. Dokumentert langtidseffekt (>12 uker) foreligger ikke.

Når resultatene ble analysert med hensyn til alvorlighetsgrad av inkontinens (<14 IEF per uke og  $\geq 14$  IEF per uke) var effekten av duloksetin sammenlignet med placebo betydelig svakere for pasienter med IEF < 14 per uke. Indikasjonen er derfor begrenset til behandling av kvinner med moderat til alvorlig stressinkontinens.

**Tabell 2: Inkontinensepisoder (IEF) analysert etter alvorlighetsgrad av inkontinens ved studiestart (<14 IEF, ≥ 14 IEF)**

Studie	IEF ved studiestart	Behandling (n)	Studiestart, Gj.snitt (SD)	Studieslutt, Gj.snitt (SD)	% endring Gj.snitt	p-verdi
SBAT	< 14	Placebo(113)	9,6 (2,5)	6,7 (4,3)	-30,2	0,036
		Duloksetin(107)	9,4 (2,5)	5,8 (4,9)	-37,8	
	≥ 14	Placebo(129)	27,2 (12,0)	20,1 (14,1)	-26,6	<0,001
		Duloksetin(106)	27,5 (11,5)	14,0 (10,3)	-48,4	
SBAV	< 14	Placebo	9,3 (2,4)	6,7 (4,6)	-29,3	<0,001
		Duloksetin	9,4 (2,5)	4,6 (3,3)	-54,1	
	≥ 14	Placebo	27,9 (14,3)	20,0 (14,3)	-25,6	<0,001
		Duloksetin	27,7 (13,5)	12,8 (10,4)	-53,4	
SBAX	≥ 14	Placebo	9,2 (2,6)	6,0 (5,1)	-36,3	0,155
		Duloksetin	9,9 (2,3)	5,1 (4,0)	-48,4	
	≥ 14	Placebo	29,0 (15,2)	18,3 (13,5)	-36,0	<0,001
		Duloksetin	28,5 (15,1)	13,7 (12,7)	-53,3	

Duloksetin har vist en større reduksjon i IEF sammenlignet med både placebo og bekkenbunnstrening hver for seg i en blindet, randomisert og kontrollert studie over 12 uker. Resultatene fra denne studien indikerer duloksetin kan gi en tilleggseffekt til pasienter som allerede gjør bekkenbunnstrening. Det kan imidlertid stilles spørsmål ved om 12 uker var lang nok tid til å få frem maksimal effekt av bekkenbunnstrening.

**Tabell 3: Endring i inkontinensspesifikk livskvalitet (I-QoL, skala 0 - 100) total skår fra studiestart til studieslutt<sup>8</sup>.**

Study	Treatment (N)	(n)	Baseline (SD)	Endpoint (SD)	Change (SD)	p-value
SBAT	Placebo (247)	245	64.4 (21.4)	68.5 (22.9)	4.1 (12.5)	.127
	Duloxetine (247)	240	66.6 (20.3)	72.2 (12.5)	5.5 (14.0)	
SBAV	Placebo (339)	332	64.3 (12.5)	71.1 (18.7)	6.8 (13.8)	<.001
	Duloxetine (344)	333	62.0 (20.2)	73.3 (19.6)	11.0 (14.8)	
SBAX	Placebo (231)	229	58.3 (22.8)	64.7 (24.9)	6.4 (17.0)	.007
	Duloxetine (227)	220	58.9 (16.0)	69.2 (23.8)	10.3 (16.0)	

Median forbedring av I-QoL var 4,0 og 6,8 poeng for henholdsvis placebo og duloksetin; en statistisk signifikant forskjell på 2,8 poeng på 0-100 skalaen.

Selv om forskjellen i endring for I-QoL er statistisk signifikant i to av de tre studiene for duloksetin vs. placebo, er det usikkert om en forskjell på maksimalt 4,2 poeng er av klinisk relevans.

### Sikkerhet og bivirkninger

De vanligste rapporterte bivirkningene (≥ 10 %) er kvalme, munntørrehet, tretthet, søvnforstyrrelser og forstoppelse.

Majoriteten av bivirkninger var milde til moderate og forsvant innen 30 dagers behandling. Likevel var det mange pasienter med de vanligste bivirkningene nevnt ovenfor, hvor bivirkningene vedvarte etter 30 dagers behandling. Blant pasienter som rapporterte bivirkningene svimmelhet, kvalme, søvnløshet og dødsighet, var det 12 – 22 % av pasientene som avbrøt behandlingen. Blant de hyppigst rapporterte bivirkningene, var 10 – 15 % rapportert som alvorlige.

I de fire pivotale studiene var det totalt 20,6 % av duloksetin-gruppen som avbrøt behandling på grunn av bivirkninger vs. 3,9 % i placebo-gruppen. Data fra de åpne fortsettelses-studiene har foreløpig vist at 30,6 % av pasientene har avbrutt behandling.

Yentreve er kontraindisert ved leversykdom, graviditet, amming og ved samtidig bruk av ikke-selektive, irreversible monoaminoxidasehemmere og CYP1 A2-hemmere som fluvoksamin, ciprofloksacin og enoxacin. Forsiktighet må spesielt utvises hos pasienter med tidligere mani, pasienter med en bipolar lidelse, kramper, forhøyet intraoculært trykk og risiko for trangvinklet glaukom. Forsiktighet må også utvises hos pasienter som bruker antikoagulantia, legemidler som påvirker platefunksjonen og sentralt virkende legemidler eller substanser. Yentreve bør ikke brukes sammen med serotonerge antidepressiva pga fare for serotonergt syndrom.

Suicidale tanker kan oppstå under eller like etter avsluttet behandling. Ved seponering anbefales halv dose over to uker.

## **5 En legemiddeløkonomisk analyse av Yentreve (duloksetin)**

Refusjonssøknaden inneholder en legemiddeløkonomisk analyse, som i følge refusjonssøker viser at behandling med Yentreve er kostnadseffektiv sammenlignet med standardbehandling. Legemiddelverket er imidlertid av den oppfatning at dokumentasjonsgrunnlaget for analysen inneholder for mange usikre parametre til at man kan trekke en konklusjon om kostnadseffektiviteten. Legemiddelverket har imidlertid ikke tillagt analysen særlig stor vekt, da det er andre forhold ved preparatet, overordnet den helseøkonomiske analysen, som i seg selv taler sterkt for at Yentreve ikke bør tas opp i den generelle blåreseptordningen. Vi har likevel noen kommentarer til effektmålene som er brukt i analysen:

Effektmålet i analysen er kostnad per QALY, der inkrementell kostnadseffektivitetsrate for Yentreve beregnes i forhold til standardbehandling, placebo og bekkenbunnstrening alene og i tillegg til Yentreve. I de kliniske studiene måles effekten av Yentreve som reduksjon i antall episoder (IEF), som sykdomsspesifikk endring i livskvalitet (I-QoL) og som pasientens subjektive følelse av å være bedre, dårligere eller som før (PGI-I).

Det finnes ingen data som gir en direkte korrelasjon mellom disse effektmålene og QALY. Refusjonssøker begrunner dette blant annet med at generiske instrumenter som EQ-5D ikke vil være sensitive nok til å fange opp endringer, og bruker livskvalitetsdata fra andre kilder for å estimere effekten av Yentreve.

Det at et legemiddels effekt ikke lar seg måle med et generisk livskvalitetsinstrument, tyder på at effekten er av beskjedent størrelse. Den beregnede endringen i livskvalitet er jo også svært liten, og kommer i en pasientgruppe som i utgangspunktet regner seg selv for å ha ganske god livskvalitet. Selv om alvorlig SUI er å regne som en alvorlig sykdom, så er en QALY-gevinst i størrelsesorden 0,01-0,02 av liten klinisk relevans.

Den beregnede livskvaliteten tar utgangspunkt i studier på pasienter som har gjennomgått TVT-kirurgi. Gjennomsnittlig endring i IEF var her 3/dag, og endring i livskvalitet ble anslått til å være ~0,03. Ut fra dette antas det derfor at en endring i IEF på 1/dag tilsvarer ~0,01 QALY. En slik antagelse tar ikke høyde for at andre faktorer enn IEF kan påvirke livskvaliteten. Tatt i betraktning at bivirkningsprofilen for kirurgi og Yentreve er forskjellig til tross for at endring i IEF kan være den samme, vil en slik antagelse ikke nødvendigvis være riktig.

I modellen kombineres riktignok endring i IEF med PGI-I-score, slik at for hvert behandlingsalternativ kan pasienten oppnå en av seks effektkombinasjoner. For hver av kombinasjonene oppgis et estimat av livskvalitet etter 3 måneder. Det oppnås en forbedring i fem av gruppene, mens livskvaliteten antas å være lik baseline i den sjette gruppen der effekten er dårligst. Det kan likevel synes som at modellen ikke tar tilstrekkelig høyde for Yentreves potensielt negative virkning på livskvaliteten, i og med at det under ingen omstendighet er mulig å få en *lavere* score enn ved baseline. Dette er etter Legemiddelverkets syn en svakhet ved modellen.

Legemiddelverket har ikke tatt stilling til om kostnadene i analysen er riktige, og har heller ikke vurdert om de beregnede kostnadene står i et rimelig forhold til Yentreves effekt. Dette skyldes som det fremgår tidligere i rapporten, at preparatets effekt og bivirkningsprofil i seg selv tilsier at Yentreve etter Legemiddelverkets vurdering ikke bør tas opp i den generelle refusjonsordningen.

## 6 Diskusjon

Yentreve er det første legemidlet med indikasjon stressinkontinens, og representerer således et nytt behandlingsprinsipp for en vanlig tilstand. Legemiddelverket ser at stressinkontinens kan være en belastende og alvorlig sykdom for en del pasienter, og at en eventuell medikamentell behandling – forutsatt god klinisk effekt, akseptable bivirkninger og kostnader som står i forhold til behandlingmessig verdi – bør kunne dekkes etter § 9. Spørsmålet om sykdommens alvorlighetsgrad ble også tatt opp i møte med Blåreseptnemnda (se også senere avsnitt). Nemnda og to eksterne spesialister i hhv urologi og urogynekologi delte Legemiddelverkets oppfatning.

Effekten av Yentreve er dokumentert i flere blinde, randomiserte, placebokontrollerte studier. Behandling med duloksetin gir en reduksjon i antall inkontinensepisoder per uke sammenlignet med placebo. Behandlingen gir også en bedring av pasientens livskvalitet, og en generell bedring i pasientens tilstand. Resultatene er imidlertid ikke alle signifikante, og i forhold til placebo er effekten ofte ganske beskjeden. I tillegg er bivirkningsfrekvensen høy. Selv om de fleste rapporterte bivirkningene er milde og forbigående, slutter 20 % av studiepopulasjonen nettopp på grunn av bivirkninger. Legemiddelverket ser svært alvorlig på at suicidale tanker kan oppstå under eller like etter avsluttet behandling, og er i tvil om sykdommens alvorlighet kan veie opp for denne alvorlige bivirkningen i refusjonsøyemed.

Legemiddelverket presiserer at vi selvsagt ikke ønsker å trekke Yentreves markedsføringstillatelse i tvil, men etter vår vurdering tilsier ikke dokumentasjonen av preparatets effekt og sikkerhet at dette er et preparat som skal dekkes av den generelle refusjonsordningen.

Selv om det ikke finnes andre legemidler mot stressinkontinens, finnes det i motsetning til hva som er tilfellet for UUI, ikke-medikamentelle behandlingsalternativer: Bekkenbunnstrening og kirurgi (TVT).

Bekkenbunnstrening er vist å gi god effekt. Flere kvinner opplever å bli fullstendig kontinente og mange blir bedre. I tillegg er dette en billig behandling, og uten bivirkninger. Effekten er dokumentert i flere systematiske oversikter<sup>9,10,11</sup> selv om refusjonssøker trekker konklusjonen fra Cochrane review og EPAR tvil. Legemiddelverket anser bekkenbunnstrening som det beste behandlingsalternativ for pasienter med SUI.

Refusjonssøker legger i sine beregninger til grunn at kvinner som oppnår placeboeffekt pga oppfølging og effekt av bekkenbunnstrening vil miste denne effekten uten oppfølging, altså pga dårlig compliance. Legemiddelverket ser ikke at det er folketrygdens oppgave å betale for legemidler fordi compliance til ikke-medikamentell behandling ikke opprettholdes.

Når det gjelder kirurgi, så anslår søker at cirka 1 800 stressinkontinente kvinner opereres hvert år. Ikke-publiserte data fra Norge tyder på at så mye som 90 % er fornøyd med resultatet. TVT er et enkelt inngrep, med få komplikasjoner.

En del kvinner er imidlertid ikke aktuelle for operasjon. Dette gjelder særlig unge kvinner som ennå ikke har født de barna de ønsker, og eldre pasienter som ikke tåler en operasjon. For disse vil Yentreve muligens være et behandlingsalternativ dersom de er beredt på å tolerere preparatets bivirkningsprofil. Legemiddelverket ønsker at disse skal kunne få et tilbud om preparatet gjennom individuell refusjon.

Refusjonssøker ønsker en utvidelse av punkt 40 til også å omfatte stressinkontinens. Blåreseptnemnda mener også at alvorlig stressinkontinens er en diagnose som bør inkluderes i sykdomslisten. Legemiddelverket ser det imidlertid som uhensiktsmessig å ta opp en ny diagnose i sykdomslisten i § 9 uten at det finnes dertil hørende preparater med generell refusjon for diagnosen. En slik utvidelse vil kunne bidra til å komplisere og undergrave refusjonssystemet, med mulighet for misforståelser og utglidning av forskrivningen av eksisterende preparater under punktet. Legemiddelverket mener derfor at individuell refusjon etter § 2 vil være den beste løsningen, da Yentreve vil representere et sjelden behandlingsalternativ for et begrenset antall pasienter.

Vilkår for individuell refusjon etter § 2 vil da være:

Antall inkontinensepisoder  $\geq$  14/uke

Bekkenbunnstrening må være forsøkt uten tilfredsstillende effekt i 6 mnd

Kirurgi kontraindisert

Bivirkninger skal vurderes etter 2-4 uker

Effekten skal vurderes etter 4 uker

### **Blåreseptnemndas vurdering av dokumentasjonsgrunlaget for Yentreve (duloksetin) til behandling av stressinkontinens.**

1. Punkt 40 under § 9 i blåreseptforskriften har i dag følgende ordlyd: Motorisk hyperaktiv nevrogen blære med lekkasje (urge-inkontinens) og enuresis nocturna. Er

stressinkontinens en like alvorlig sykdom som urge-inkontinens, og/eller alvorlig nok til å inkluderes i sykdomslisten?

*Nemnda oppfatter alvorlig stressinkontinens som en diagnose som bør inkluderes i sykdomslisten, fordi moderat til alvorlig stressinkontinens kan begrense sosiale og fysiske utfoldelsesmuligheter på linje med hva som er tilfellet for urge-inkontinens. Dersom stressinkontinens skal inkluderes i punkt 40, bør det knyttes særskilte vilkår til punktet og/eller de preparater som tas inn i ordningen.*

2. Gir den tilgjengelige dokumentasjon av effekt og bivirkninger et tilstrekkelig beslutningsgrunnlag for å vurdere Yentreves refusjonsverdighet?

*Nemnda oppfatter den tilgjengelige dokumentasjonen for Yentreve som mangelfull, på grunn av at studiene har kort varighet, sett i forhold til lidelsens kroniske karakter. Det er også stort frafall av deltakere på grunn av bivirkninger. Preparatet synes å gi marginal forbedring av stressinkontinens, men kan gi betydelige bivirkninger. Det er også problematikk knyttet til interaksjon med andre legemidler. Nemnda betrakter kostnadsnivået til behandlingen som høyt, da det for majoriteten av pasientgruppen finnes andre, mindre kostnadskrevende behandlingsalternativer (bekkenbunnstrening, kirurgi).*

## 7 Konklusjon

Legemiddelverket anbefaler ikke opptak av Yentreve på blå resept på grunn av preparatets begrensede effekt, til dels alvorlige bivirkningsprofil samt gode behandlingsalternativer. Imidlertid er det mulighet for individuell refusjon etter § 2 for pasienter som oppfyller følgende refusjonsvilkår:

- Antall inkontinensepisoder  $\geq$  14/uke
- Bekkenbunnstrening må være forsøkt uten tilfredsstillende effekt i 6 mnd
- Kirurgi kontraindisert
- Bivirkninger skal vurderes etter 2-4 uker
- Effekten skal vurderes etter 4 uker

Erik Hviding  
seksjonssjef

Guro Lindland  
forsker

Aase Britt Holmboe  
forsker



## 8 Referanser

---

<sup>1</sup> [http://www.lfn.se/upload/Beslut/BES\\_041110\\_Yentreve.pdf](http://www.lfn.se/upload/Beslut/BES_041110_Yentreve.pdf)

<sup>2</sup> Medikamenter mot urininkontinens, Truls E. Bjerklund Johansen Tidsskr Nor Lægeforen 2003; 123: 178-9

<sup>3</sup> Refusjonssøknad for Yentreve

<sup>4</sup> Bekkenbunnstrening og urininkontinens – tren deg tett! Kari Bø. Tidsskr Nor Lægeforen 2000; 120: 3583-9

<sup>5</sup> NEL, søkedato 2005-03-01

<sup>6</sup> SPC for Yentreve, sist godkjent 2004-08-11

<sup>7</sup> <http://www.legemiddelverket.no/forskrivere/anmeldelser/Yentreve.htm>

<sup>8</sup> EMEAs kliniske utredningsrapport for Yentreve

<sup>9</sup> Hay-Smith EJ, Bo K, Berghmans LC, et al. Pelvic floor muscle training for urinary incontinence in women [Cochrane Review]. In: Cochrane Library, Issue 1. Chichester, England: John Wiley & Sons; 2003.

<sup>10</sup> Berghmans LCM, Hendriks HJM, Bø K, et al. Conservative treatment of stress urinary incontinence in women: a systematic review of randomized clinical trials. Br J Urol 1998; 82 (2): 181-91.

<sup>11</sup> Wilson PD, Bø KH-SJ, Nygaard I, Staskin D, Wyman J, Bouchier A. Conservative treatment in women. In: Abrams P, Cardozo L, Khoury S, et al, editors. Incontinence. Plymouth: Plymbridge Ltd, Health Publication Ltd, 2002: 571-624