

Aan de Minister van Volksgezondheid, Welzijn
en Sport
Postbus 20350
2500 EJ Den Haag

Uw brief van
7 september 2010

Uw kenmerk
Farma-3021740

Datum
3 januari 2011

Ons kenmerk
ZA/2010145976

Behandeld door
mw. J.E. de Boer

Doorkiesnummer
(020) 797 85 23

Onderwerp
CFH-rapport 10/21: roflumilast (Daxas®)

Geachte mevrouw Schippers,

In uw brief van 7 september 2010 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht een beoordeling uit te voeren over de vraag of het middel roflumilast (Daxas®) onderling vervangbaar is met een middel dat is opgenomen in het verzekerde pakket. De Commissie Farmaceutisch Hulp (CFH) van het CVZ heeft de inhoudelijke beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het CFH-rapport dat als bijlage is toegevoegd. Op basis van dit oordeel van de CFH heeft het CVZ zijn advies over opname van roflumilast (Daxas®) in het verzekerde pakket vastgesteld.

Roflumilast is geregistreerd als toevoeging aan een behandeling met bronchusverwijders voor de onderhoudsbehandeling van ernstige chronische obstructieve longziekte (COPD) geassocieerd met chronische bronchitis bij volwassen patiënten met frequente exacerbaties.

Het product is beschikbaar als tablet 500 microg voor orale toediening.

Volgens bijgesloten CFH-rapport kunnen geen uitspraken worden gedaan over de klinische relevantie van een eventueel verschil in gunstige effecten tussen roflumilast en de inhalatiecorticosteroiden. Dit heeft te maken met het ontbreken van direct vergelijkende onderzoeken met de inhalatiecorticosteroiden, terwijl de indirecte vergelijking wordt bemoeilijkt door een verschil in patiëntengroepen. Daarnaast is bij het gebruik van roflumilast gewichtsverlies gemeld, hetgeen bij COPD patiënten geassocieerd is met een slechtere prognose. Tevens kan een relatie tussen het gebruik en het risico op suïcide niet worden uitgesloten.

Roflumilast kan op grond van een verschil in toedieningsweg en een klinisch relevant verschil in eigenschappen niet als onderling vervangbaar worden beschouwd met de inhalatiecorticosteroiden. Roflumilast kan daarom niet worden opgenomen in een cluster van onderling vervangbare geneesmiddelen in het GVS. Dit houdt in dat bij een besluit tot opname roflumilast op bijlage 1B moet worden geplaatst. Plaatsing vereist een bepaling van de therapeutische waarde, de kostenconsequentie en de onderbouwing van de doelmatigheid.

Volgens het bijgesloten CFH rapport heeft roflumilast een therapeutische minderwaarde ten opzichte van de standaardbehandeling. Om die reden is geen kostenconsequentieraming en farmaco-economische analyse uitgevoerd.

Op basis van het oordeel van de CFH, en na het horen van de belanghebbende partijen, adviseert het CVZ u om roflumilast niet aan te wijzen als een te verzekeren prestatie en Daxas® niet op te nemen in het geneesmiddelenvergoedingssysteem.

Hoogachtend,

dr. A. Boer
Lid Raad van Bestuur

Rapport

CFH-rapport 10/21

roflumilast (Daxas®)

Vastgesteld in de CFH-vergadering van 20 december 2010

Uitgave

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

Volgnummer

2010126429

Afdeling

Zorg Advies

Auteur

Dr. M. van der Graaff

Doorkiesnummer

Tel. (020) 797 8892

Inhoud:

pag.

	Samenvatting
1	1. Inleiding
1	2. Nieuwe chemische verbinding
1	2.a. roflumilast (Daxas®)
1	2.a.1. Voorstel fabrikant
1	2.a.2. Beoordeling opname in het GVS
1	2.a.3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid
3	2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid
3	2.a.5. Conclusie plaats in het GVS
3	2.a.6. Therapeutische waardebeoordeling
4	2.a.7. Conclusie therapeutische waarde
4	2.a.8. Literatuur
5	0. 3. Conclusie

Bijlage(n)

1. FT rapport roflumilast

1. Inleiding

In de brief van 7 september 2010 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport de voorzitter van het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toetsing uit te voeren over Daxas®.

2. Nieuwe chemische verbinding

2.a. roflumilast (Daxas®)

Samenstelling

Tablet 500 microg voor orale toediening.

Geregistreerde indicatie

Roflumilast is geïndiceerd voor de onderhoudsbehandeling van ernstige chronische obstructieve longziekte (COPD) (FEV1 minder dan 50% van de voorspelde waarde) geassocieerd met chronische bronchitis bij volwassen patiënten met een voorgeschiedenis van frequente exacerbaties, als toevoeging aan een behandeling met bronchusverwijders

2.a.1. Voorstel fabrikant

De fabrikant acht roflumilast niet onderling vervangbaar met een andere geneesmiddelengroep in het GVS, en stelt voor om roflumilast te plaatsen op lijst 1B van de Regeling Zorgverzekering.

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. Voor toetsing van onderlinge vervangbaarheid komen de inhalatiecorticosteroiden in aanmerking. Inhalatiecorticosteroiden toegevoegd aan langwerkende luchtwegverwijders komen in aanmerking bij ernstige COPD patiënten met een voorgeschiedenis van 2 of meer exacerbaties. Deze patiëntengroep komt grotendeels overeen met de indicatie van roflumilast.

2.a.3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

Gelijksoortig indicatiegebied

Roflumilast:

Onderhoudsbehandeling van ernstige COPD (FEV1 minder dan 50% van de voorspelde waarde) geassocieerd met chronische bronchitis bij volwassen patiënten met een voorgeschiedenis van frequente exacerbaties, als toevoeging aan een behandeling met bronchusverwijders.

Fluticason:

Onderhoudsbehandeling van matig tot ernstige COPD.

Onderhoudsbehandeling van astma. Bij astmatische kinderen van 1-4 jaar met recidiverende klachten van hoesten en piepen.

Budesonide:

Onderhoudsbehandeling van astma.

Budesonide/formoterol (Symbicort®):

Onderhoudsbehandeling van astma wanneer het gebruik van deze combinatie geschikt wordt geacht.

Behandeling van patiënten met ernstig COPD (FEV1 < 50% voorspeld) en een voorgeschiedenis van herhaalde exacerbaties, waarbij de gebruikelijke behandeling met bronchusverwijders onvoldoende effect heeft.

Roflumilast is alleen bij COPD met chronische bronchitis geregistreerd, terwijl de inhalatiecorticosteroiden ook zijn geregistreerd voor astma en alle fenotypen COPD.

Naast de geregistreerde indicatie dient te worden gezien of er gepubliceerd klinisch onderzoek is met positieve resultaten bij andere indicaties in dit geval astma en COPD bij alle fenotypen. Indien op basis hiervan aannemelijk kan worden gemaakt dat de te beoordelen middelen in principe bij dezelfde indicaties kunnen worden toegepast, is sprake van een gelijksoortig indicatiegebied. Roflumilast is onderzocht bij astma met een positief resultaat¹⁻⁴ en is ook eerder ingediend bij de EMA voor de indicatie astma (zie EPAR roflumilast).⁵ De fabrikant heeft deze indicatie aanvraag teruggetrokken. Op basis hiervan kan aannemelijk gemaakt worden dat roflumilast in principe ook bij astma zou kunnen worden toegepast.

Conclusie: Het indicatiegebied is gelijksoortig.

Gelijke toedieningsweg

Roflumilast is een tablet voor orale toediening en heeft een systemisch effect. De inhalatiecorticosteroiden hebben een lokaal ontstekingsremmende werking. Conform het besluit zorgverzekering en regeling zorgverzekering punt 8, artikel 2.40 worden geneesmiddelen die een systemisch effect beogen apart geclusterd ten opzichte van geneesmiddelen die een lokaal effect beogen.

Conclusie: De toedieningsweg is verschillend.

Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie

Roflumilast is geregistreerd voor volwassenen. Fluticason en budesonide zijn geregistreerd voor volwassenen en astmatische kinderen vanaf 1 jaar. Er is geen sprake van een toedieningsvorm bestemd voor een specifieke leeftijdscategorie.

Conclusie: de middelen zijn bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie.

Klinische relevante verschillen in eigenschappen

Er zijn geen vergelijkende studies van roflumilast met de inhalatiecorticosteroiden (toegevoegd aan LABA) bij COPD patiënten uitgevoerd. Een indirecte vergelijking is moeilijk te interpreteren doordat de studies met inhalatiecorticosteroiden voornamelijk bij COPD patiënten van alle fenotypen zijn uitgevoerd en roflumilast geregistreerd is voor COPD geassocieerd met chronische bronchitis. Door deze

beperkingen in de studies kunnen geen uitspraken gedaan worden over de klinische relevantie van een eventueel verschil in bijvoorbeeld exacerbaties (zie farmacotherapeutisch rapport). Bovendien was het aantal exacerbaties in de arm van roflumilast + langwerkende luchtwegverwijder (LABA) ook groter dan in de LABA groep in de studie met fluticason, daardoor is een indirecte vergelijking moeilijk te interpreteren. Ook in de EPAR van roflumilast wordt aangegeven dat 'de klinische relevantie van het bescheiden effect van roflumilast moeilijk te interpreteren is vanwege het gebrek aan directe vergelijkingen en het gebrek aan standaardisatie van de patiëntengroepen in de behandelarmen.⁵

Roflumilast heeft een systemische werking. De bijwerkingen die bij de behandeling met roflumilast vaak voorkomen zijn gewichtsverlies, verminderde eetlust, insomnie, hoofdpijn, diarree, misselijkheid en abdominale pijn. Daarnaast kan een relatie tussen het risico op suïcide en roflumilast niet worden uitgesloten. Gewichtsverlies is van bijzonder belang bij COPD patiënten aangezien dit geassocieerd is met een slechtere prognose van COPD. De inhalatiecorticosteroiden werken lokaal en worden per inhalatie ingediend. Op deze wijze kan het beoogde effect op het bronchusslijmvlies worden verkregen, maar treden ongewenste bijwerkingen elders in het lichaam vrijwel niet op.

Conclusie: Er is sprake van een klinisch relevant verschil in eigenschappen.

2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Roflumilast is niet onderling vervangbaar met fluticason en budesonide vanwege een verschil in toedieningsweg en een verschil in klinisch relevante eigenschappen.

2.a.5. Conclusie plaats in het GVS

Op grond van bovenstaande kan roflumilast niet worden geplaatst op bijlage 1A. Bekeken moet worden of roflumilast in aanmerking komt voor opname op bijlage 1B.

2.a.6. Therapeutische waardebeoordeling

Een uitgebreide beschrijving van de therapeutische waarde bepalend vindt u in het farmacotherapeutisch rapport van roflumilast.

Gunstige effecten. Roflumilast geeft in vergelijking met placebo een bescheiden significante verbetering van FEV1 en een significante afname van matige of ernstige exacerbaties bij patiënten met ernstige COPD geassocieerd met chronische bronchitis en toegevoegd aan een langwerkende luchtwegverwijder. Echter, deze gegevens bij deze specifieke patiënten zijn niet gepubliceerd en zijn gebaseerd op een analyse van een subpopulatie. Doordat geen direct vergelijkende studies met de inhalatiecorticosteroiden zijn

uitgevoerd en de indirect vergelijkende studies moeilijk te interpreteren zijn vanwege een verschil in patiëntengroepen kunnen geen uitspraken gedaan worden over de klinische relevantie van een eventueel verschil in gunstige effecten tussen roflumilast en de inhalatiecorticosteroiden, beide toegevoegd aan langwerkende luchtwegverwijders.

Ongunstige effecten. De bijwerkingen die bij de behandeling met roflumilast vaak voorkomen zijn gewichtsverlies, verminderde eetlust, insomnia, hoofdpijn, diarree, misselijkheid en abdominale pijn. Daarnaast kan een relatie tussen het risico op suïcide en roflumilast niet worden uitgesloten. Gewichtsverlies is van bijzonder belang bij COPD patiënten aangezien dit geassocieerd is met een slechtere prognose van COPD. Bij de corticosteroiden fluticason en budesonide komen lokale bijwerkingen in de keel en mond vaak voor en is er een verhoogd risico op pneumonie. Langdurig gebruik van hoge doseringen inhalatiecorticosteroiden kan leiden tot systemische effecten als remming bijnierschorsfunctie, vermindering botdichtheid, cataract en glaucoom.

Ervaring. De ervaring met roflumilast is beperkt, met fluticason en budesonide ruim.

Toepasbaarheid. Er zijn verschillen in toepasbaarheid tussen roflumilast en de inhalatiecorticosteroiden fluticason en budesonide. Roflumilast is gecontraïndiceerd bij matige of ernstige leverfunctiestoornissen. Het lichaamsgewicht bij patiënten met ondergewicht dient bij elk bezoek gecontroleerd te worden en alle patiënten die roflumilast gebruiken dienen hun lichaamsgewicht regelmatig zelf te controleren. Roflumilast wordt niet aanbevolen bij patiënten met een voorgeschiedenis van depressie geassocieerd met suïcidale gedachten of gedrag. Behandeling met inhalatiecorticosteroiden kunnen bepaalde symptomen van longtuberculose en van bacteriële, virale of door schimmels veroorzaakte luchtweginfecties maskeren.

Gebruiksgemak. Roflumilast is een orale tablet en fluticason en budesonide worden per inhalatie ingenomen.

2.a.7. Conclusie therapeutische waarde

Bij de behandeling van ernstige COPD geassocieerd met chronische bronchitis met een voorgeschiedenis van frequente exacerbaties heeft roflumilast toegevoegd aan een behandeling met langwerkende luchtwegverwijders een therapeutische minderwaarde ten opzichte van de inhalatiecorticosteroiden fluticason en budesonide toegevoegd aan langwerkende luchtwegverwijders.

2.a.8. Literatuur

1. Bateman ED, Izquierdo JL, Harnest U et al. Efficacy and safety of roflumilast in the treatment of asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006. May; 96(5):679-86
2. Bousquet J, Aubier M, Sastre J. et al. Comparison of roflumilast, an oral anti-inflammatory, with beclomethasone

dipropionate in the treatment of persistent asthma. Allergy. 2006 jan;61(1):72-8.

3. Timmer W, Lecelerc V, Birraux G, Neuhauser M et al. The new phosphodiesterase 4 inhibitor roflumilast is efficacious in exercise-induced asthma and leads to suppression of LPS-stimulated TNF-alpha ex vivo. J.Clin Pharmacol. 2002 Mar; 42(3):297-303.

4. Roflumilast, an oral, once-daily phosphodiesterase 4 inhibitor, attenuates allergen-induced asthmatic reactions. J. Allergy Clin Immunol. 2005 Aug; 116(2):292-8.

5. EPAR roflumilast, EMA 2010.

3. Conclusie

Roflumilast is niet onderling vervangbaar met enig ander in het GVS opgenomen geneesmiddel en kan dus niet worden geplaatst op bijlage 1A.

Bij de behandeling van ernstige COPD geassocieerd met chronische bronchitis met een voorgeschiedenis van frequente exacerbaties heeft roflumilast als toevoeging aan een behandeling met langwerkende luchtwegverwijders een therapeutische minderwaarde ten opzichte van toevoeging van een inhalatiecorticosteroid.

De Voorzitter van de Commissie
Farmaceutische Hulp

De Secretaris van de Commissie
Farmaceutische Hulp

Prof. dr. J.H.M. Schellens

Dr. M. van der Graaff

Farmacotherapeutisch rapport roflumilast (Daxas®) bij de indicatie 'COPD geassocieerd met chronische bronchitis'

Geneesmiddel. Roflumilast, tablet 500 microg. voor orale toediening.

5 **Geregistreerde indicatie.** "Roflumilast is geïndiceerd voor de onderhoudsbehandeling van ernstige chronische obstructieve longziekte (COPD) (FEV1 minder dan 50% van de voorspelde waarde) geassocieerd met chronische bronchitis bij volwassen patiënten met een voorgeschiedenis van frequente exacerbaties, als toevoeging aan een behandeling met bronchusverwijders"

Dosering. Tablet 500 microg. oraal eenmaal per dag.

10 **Werkingsmechanisme.** Roflumilast is een selectieve remmer van het enzym fosfodiësterase type 4 (PDE-4). PDE-4 is een cyclisch adenosine monofosfaat (cAMP)-metaboliserend enzym gevonden in structurele cellen en ontstekingscellen die belangrijk zijn in de pathogenese van COPD. In experimentele modellen leidt remming van PDE-4 tot verhoogde intracellulaire cAMP concentraties en vermindert COPD-gerelateerde disfunctie van leukocyten, vasculaire gladde spiercellen in
15 luchtwegen en longen, endotheliale cellen, luchtwegepitheelcellen en fibroblasten. Bij in-vitro-stimulatie van humane neutrofielen, monocyten, macrofagen of lymfocyten onderdrukken roflumilast en de actieve metaboliet roflumilast N-oxide het vrijkomen van ontstekingsmediatoren.

Samenvatting therapeutische waarde

20 **Gunstige effecten.** Roflumilast geeft in vergelijking met placebo een bescheiden significante verbetering van FEV1 en een significante afname van matige of ernstige exacerbaties bij patiënten met ernstige COPD geassocieerd met chronische bronchitis en toegevoegd aan een langwerkende luchtwegverwijder. Echter, deze gegevens bij deze specifieke patiënten zijn niet gepubliceerd en zijn gebaseerd op een analyse van een subpopulatie. Doordat geen direct vergelijkende studies
25 met de inhalatiecorticosteroiden zijn uitgevoerd en de indirect vergelijkende studies moeilijk te interpreteren zijn vanwege een verschil in patiëntengroepen kunnen geen uitspraken gedaan worden over de klinische relevantie van een eventueel verschil in gunstige effecten tussen roflumilast en de inhalatiecorticosteroiden, beide toegevoegd aan langwerkende
luchtwegverwijders.

30 **Ongunstige effecten.** De bijwerkingen die bij de behandeling met roflumilast vaak voorkomen zijn gewichtsverlies, verminderde eetlust, insomnia, hoofdpijn, diarree, misselijkheid en abdominale pijn. Daarnaast kan een relatie tussen het risico op suïcide en roflumilast niet worden uitgesloten. Gewichtsverlies is van bijzonder belang bij COPD patiënten aangezien dit geassocieerd is met een slechtere prognose van COPD. Bij de corticosteroiden fluticason en
35 budesonide komen lokale bijwerkingen in de keel en mond vaak voor en is er een verhoogd risico op pneumonie. Langdurig gebruik van hoge doseringen inhalatiecorticosteroiden kan leiden tot systemische effecten als remming bijnierschorsfunctie, vermindering botdichtheid, cataract en glaucoom.

Ervaring. De ervaring met roflumilast is beperkt, met fluticason en budesonide ruim.

40 **Toepasbaarheid.** Er zijn verschillen in toepasbaarheid tussen roflumilast en de inhalatiecorticosteroiden fluticason en budesonide. Roflumilast is gecontraïndiceerd bij matige of ernstige leverfunctiestoornissen. Het lichaamsgewicht bij patiënten met ondergewicht dient bij elk

bezoek gecontroleerd te worden en alle patiënten die roflumilast gebruiken dienen hun lichaamsgewicht regelmatig zelf te controleren. Roflumilast wordt niet aanbevolen bij patiënten met een voorgeschiedenis van depressie geassocieerd met suïcidale gedachten of gedrag. Behandeling met inhalatiecorticosteroiden kunnen bepaalde symptomen van longtuberculose en van bacteriële, virale of door schimmels veroorzaakte luchtweginfecties maskeren.

Gebruiksgemak. Roflumilast is een orale tablet en fluticason en budesonide worden per inhalatie ingenomen.

Eindconclusie. Bij de behandeling van ernstige COPD geassocieerd met chronische bronchitis met een voorgeschiedenis van frequente exacerbaties heeft roflumilast toegevoegd aan een behandeling met langwerkende luchtwegverwijders een therapeutische minderwaarde ten opzichte van de inhalatiecorticosteroiden fluticason en budesonide toegevoegd aan langwerkende luchtwegverwijders.

1. Aandoening

Ontstaanswijze. Chronisch obstructieve longziekte ('chronic obstructive pulmonary disease', COPD) is een chronisch progressieve aandoening, die gekarakteriseerd wordt door een luchtwegobstructie die niet volledig omkeerbaar is. Deze obstructie is geassocieerd met een abnormale ontstekingsreactie van de longen op schadelijke deeltjes of gassen, met name ten gevolge van roken. De luchtwegobstructie wordt gekenmerkt door een combinatie van een ontsteking van de kleine en grote luchtwegen (obstructieve bronchiolitis) en parenchym schade (emfyseem).¹ Roken is verreweg de belangrijkste risicofactor. Andere risicofactoren zijn: beroepen of hobby's met blootstelling aan kleine deeltjes en (zelden) een familiair voorkomend enzymtekort (α 1-antitrypsine).²

Symptomen. Bij COPD is er een toegenomen slijmproductie, een cellulair ontstekingsinfiltraat en zwelling van het slijmvlies. Het longparenchym raakt irreversibel beschadigd en er treedt elasticiteitsverlies op. Patiënten met COPD hebben last van hoesten en/of opgeven van sputum en kortademigheid, aanvankelijk bij inspanning, later ook in rust. Deze klachten hangen samen met de chronische bronchitis en/of de parenchymateuze longbeschadiging. COPD-patiënten hebben last van recidiverende exacerbaties van de bronchitis, onder andere door virale en bacteriële luchtweginfecties. Verder kan sprake zijn van een steeds slechter wordende longfunctie (indien niet wordt gestopt met roken). De achteruitgang in longfunctie kan uiteindelijk leiden tot hypoxie en eventueel hypercapnie als gevolg van respiratoire insufficiëntie. Tevens wordt bij COPD vaak vermagering en spierweefselverlies (tekort aan vetvrije massa) gezien.²

Prevalentie/incidentie. De incidentie van COPD in de huisartsenpraktijk is 0,2% per jaar (0,1% voor 40-44-jarigen; 1% voor 80-84-jarigen). De prevalentie is 2% (0,8% voor 40-44-jarigen; 12% voor 80-84-jarigen). De man-vrouwratio is 1:1 bij 40-44-jarigen en 3:1 bij 80-84-jarigen. Bij 10-15% van de rokers wordt COPD gediagnosticeerd.³ Op 1 januari 2007 waren er 276.100 (95%-BI: 199.000-381.600) mensen met COPD in Nederland (puntprevalentie). Dit waren 18,3 per 1.000 mannen en 15,5 per 1.000 vrouwen. In 2007 kwamen er ongeveer 47.600 nieuwe patiënten met COPD bij (incidentie). Dit brengt het totaal aantal mensen met gediagnosticeerde COPD op 323.600 (95%-BI: 247.900 - 430.200) in 2007 (jaarprevalentie).⁴

Fenotype chronische bronchitis. In de literatuur worden grote verschillen gevonden voor de prevalentie van het fenotype chronische bronchitis bij COPD patiënten: In een studie uit Nieuw Zeeland werd dit fenotype bij 30% van de COPD patiënten gevonden, een studie van het Verenigd Koninkrijk 45%, een Zweedse studie 47% en in een Franse studie 75%,⁵⁻⁸ waarbij in de eerste studie patiënten voornamelijk lichte tot matige COPD hadden en de laatste een studie betreft bij patiënten die in ziekenhuizen waren opgenomen en daarmee een ernstige vorm van COPD hadden.

Ernst. De ernst van COPD wordt vanwege de eenvoud meestal uitgedrukt in het volume lucht dat na maximale inademing in 1 seconde kan worden uitgedemd (geforceerde expiratoire 1-secondevolume; FEV1; tabel 1).⁹ De FEV1-waarde wordt gemeten in liter, maar in de praktijk

weergegeven als percentage van de voorspelde waarde, na correctie voor leeftijd, lengte, geslacht en ras.²

Tabel 1. Indeling van de ernst van chronisch obstructieve longziekte (COPD) NHG standaard³

<i>stadium</i>	<i>ernst</i>	<i>FEV1 (in % van voorspelde waarde)*</i>	<i>Frequentieverdeling</i>
I	licht	> 80	28%
II	matig ernstig	50-79	54%
III	ernstig	30-49	15%
IV	zeer ernstig	< 30 (of < 50 bij longfalen)	3%

FEV1 = geforceerde expiratoire 1-secondevolume.

*FEV1-waarden na gebruik van een luchtwegverwijder. In alle stadia geldt dat na behandeling met een bronchusverwijder de ratio tussen FEV1 en geforceerde vitale capaciteit (FVC) < 0,7 is.

- 5 De ernst van de COPD wordt echter ook bepaald door de ernst van de dyspneu en van andere klachten (hoesten, slijm opgeven), de ernst en frequentie van exacerbaties, de beperkingen van het inspanningsvermogen, de kwaliteit van leven en de aanwezigheid van comorbiditeit. Bij 10% van de patiënten met COPD ontstaan metabole en systemische veranderingen (gestoorde eiwitbalans, afgenomen spiermassa), die leiden tot een verminderde voedingstoestand.³ Patiënten met COPD hebben een verminderde kwaliteit van leven op zowel fysiek als sociaal en emotioneel terrein. Ze ondervinden met name problemen bij fysiek inspannende activiteiten als traplopen en boodschappen dragen, maar ook bij dagelijkse activiteiten als wassen, aankleden en eten en bij deelname aan het sociale leven.
- 15 **Behandeling.** Doel van de behandeling is het op korte termijn verbeteren van het welzijn van de patiënt door vermindering van de klachten, verbetering van de longfunctie en het inspanningsvermogen, voorkomen van exacerbaties en het op lange termijn voorkomen of vertragen van een eventuele versnelde achteruitgang van de longfunctie, complicaties en invaliditeit. De belangrijkste niet-medicamenteuze stap bij COPD is stoppen met roken.²
- 20 Medicamenteuze behandeling volgens de NHG-standaard COPD:³
Kortwerkende luchtwegverwijders
 - een anticholinergicum (ipratropium)
 - een β_2 -sympathicomimeticum (salbutamol, terbutaline)
Langwerkende luchtwegverwijder:
 25 - anticholinergicum (tiotropium)
 - β_2 -sympathicomimeticum (salmeterol of formoterol)
Inhalatiecorticosteroiden
 - beclometason, budesonide, fluticason (alleen fluticason is geregistreerd voor de indicatie COPD)
- 30 Licht COPD: Bij COPD wordt in eerste instantie begonnen met kortwerkende luchtwegverwijders. Bij onvoldoende effect (aanhoudende klachten van dyspneu) kan overgegaan worden op een combinatie van deze middelen.
Matig ernstig COPD: Bij onvoldoende respons (aanhoudende klachten van dyspneu, exacerbaties) bij patiënten met (matig) ernstig COPD (GOLD II-IV) kan worden overgestapt op een langwerkende luchtwegverwijder. Bij patiënten met stabiel matig ernstig COPD die inhalatiecorticosteroiden gebruiken wordt overwogen de inhalatiecorticosteroiden te staken en het verdere beleid te laten afhangen van het al dan niet optreden van exacerbaties of een geleidelijke toename van de luchtwegklachten in de twee aansluitende maanden.
- 40 Ernstig COPD: Bij patiënten met ernstige COPD (GOLD III/IV) of met cardiale comorbiditeit is er een lichte voorkeur voor tiotropium vanwege verschillen in werkzaamheid en een iets gunstiger bijwerkingenprofiel in vergelijking met langwerkende β_2 -sympathicomimetica. Zo nodig kunnen beide soorten langwerkende middelen gecombineerd worden.³
 Bij patiënten met frequente exacerbaties (twee of meer per jaar) kan een proefbehandeling met inhalatiecorticosteroiden worden overwogen. Bij een afname van het aantal exacerbaties wordt de behandeling voortgezet. Als de exacerbaties niet afnemen wordt de behandeling gestaakt.³
- 45

2. Beoordelingsmethode

50 2a Keuze vergelijkende behandeling

Voor de vergelijkende behandeling wordt uitgegaan van de standaard behandeling, die volgens de richtlijnen wordt gezien als eerste keus behandeling. Volgens de NHG standaard COPD worden bij patiënten met ernstige COPD (GOLD III of IV) langwerkende luchtwegverwijders gegeven. Bij

patiënten met ernstige COPD en frequente exacerbaties (twee of meer per jaar) worden inhalatiecorticosteroiden of een combinatie van inhalatiecorticosteroiden en langwerkende luchtwegverwijders overwogen (formoterol + budesonide of salmeterol + fluticason). Volgens de CBO richtlijn (2010) komt een combinatie van inhalatiecorticosteroiden en langwerkende luchtwegverwijders in aanmerking bij ernstige COPD patiënten met 2 of meer exacerbaties indien met de afzonderlijke middelen in monotherapie onvoldoende resultaat wordt behaald.¹⁰ Deze patiëntengroep komt overeen met de patiënten genoemd in de indicatie van roflumilast. Roflumilast in combinatie met een luchtwegverwijder wordt om deze redenen vergeleken met de inhalatiecorticosteroiden, toegevoegd aan een luchtwegverwijder. Fluticason is als enige corticosteroïd geregistreerd voor COPD. Budesonide is als monotherapie niet geregistreerd voor COPD, echter het combinatiepreparaat budesonide/formoterol is wel geregistreerd voor COPD. Roflumilast wordt om deze reden vergeleken met de inhalatiecorticosteroiden fluticason en budesonide.

15 2b 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 14 oktober 2010. De volgende zoektermen werden gebruikt: roflumilast; COPD chronic bronchitis; severe COPD chronic bronchitis; severe COPD and steroid.

Er werden geen relevante trials gevonden die niet in het dossier aanwezig waren.

Tabellen 2-5 geven weer welke van de gevonden studies en andere bronnen zijn gebruikt.

Tabel 2. Klinische studies van roflumilast die zijn betrokken in de beoordeling

1° auteur en jaar van publicatie [ref]	onderzoeksoepzet (level of evidence) [ITT, PP]	patiënten		interventie en controle	Duur (wk)	primaire en secundaire uitkomstmaten	Kans op bias
		N	kenmerken				
Calverley, 2009 ¹¹ Twee studies	<u>M2-124</u> Dubbelblind, gerandomiseerd, placebo gecontroleerd (A2) [ITT]	1525	Ernstig COPD, ≥ 40 jaar, (ex)roker ≥20 pakjaren, chronische hoest en sputum productie, ≥1 exacerbatie in verleden	Roflumilast 500 microg of placebo; <u>Gestratificeerd</u> voor gebruik van LABA (50% van pat.) en rook status	52 wk	<i>Primair:</i> Verandering in pre FEV1 en exacerbaties <i>Secundair:</i> o.a. post FEV1 TDI score	nee
	<u>M2-125</u> idem	1571	idem	idem	52 wk	idem	nee
Studierapport, LABA 2010 ¹² (niet gepubliceerd)	Analyse van subpopulaties van Calverley 2009: M2-124 en M2-125 (A2) [ITT]	1542	idem	Roflumilast + LABA* vs placebo + LABA*	52 wk	idem	Ja ^a
Fabbri, 2009 ¹³ Twee studies	<u>M2-127</u> Dubbelblind, gerandomiseerd, placebo gecontroleerd (A2) [ITT]	935	Matig tot ernstig COPD, ≥ 40 jaar, (ex)roker ≥10 pakjaren	Roflumilast + salmeterol vs placebo + salmeterol	24 wk	<i>Primair:</i> Verandering in pre FEV1 <i>Secundair:</i> o.a. post FEV1, FVC, exacerbaties, TDI score	Ja ^b
	<u>M2-128</u> idem	744	Matig tot ernstig COPD, ≥ 40 jaar, (ex)roker ≥10 pakjaren, chronische hoest en sputum	Roflumilast + tiotropium vs placebo + tiotropium	24 wk	idem	Ja ^b

productie

23% van de patiënten waren van Aziatische afkomst in de M2-125 studie vs <1 % in M2-124 studie
 LABA= langwerkende luchtwegverwijders, ICS = inhalatiecorticosteroiden
 FEV1 = geforceerde expiratoire 1-secondevolume. FVC = geforceerde vitale capaciteit, TDI = Transition Dyspnoe Indexes
 * Welke LABA's gebruikt werden is niet bekend
Kans op bias:
 a analyse van een vooraf gestratificeerde subgroep, echter de analyses werden gepland en uitgevoerd na deblinding
 b kans op bias vanwege (significant) meer uitval in de roflumilast groep: M2-127: p=0.0019; M2-128 p=0.0864.

Tabel 3. Klinische studies van vergelijkende behandelingen die zijn betrokken in de beoordeling

1 ^e auteur en jaar van publicatie	onderzoekopzet (level of evidence) [ITT, PP]	patiënten		interventie en controle	Duur (wk)	primaire en secundaire uitkomst-maten	Kans op bias
		N	Kenmerken				
Calverley, 2003, TRISTAN studie ¹⁴	Dubbelblind, gerandomiseerd, placebo gecontroleerd met parallel groepen (A2) [ITT]	1465	Matig tot ernstig COPD (ex)roker ≥10 pakjaren, chronische bronchitis, ≥1 exacerbatie in afgelopen jaar.	Fluticason + salmeterol 50/500 microg vs salmeterol 50 microg vs fluticason 500 microg vs placebo. Allen 2x/dag	52 wk	<i>Primair:</i> Verandering in pre FEV1 <i>Secundair:</i> o.a. post FEV1, FVC, exacerbaties, SGRQ, symptomen scores.	Ja ^c
Calverley, 2006 ¹⁵	Post hoc analyse van TRISTAN studie Doel: de waarde van FEV1 voor de behandeling van COPD definiëren	949	FEV1 < 50% (ernstig COPD) overige idem	idem	52 wk	<i>Primair:</i> Verandering in pre FEV1 <i>Secundair:</i> exacerbatie	Ja ^d
Rodrigo, 2009 ¹⁶	Meta-analyse van 'randomized controlled trials' met parallel groepen (18 studies)		COPD, ≥ 40 jaar	ICS + LABA vs LABA	> 1 mnd (7 studies < 52 wk; 11 ≥ 52 wk)	<i>Primair:</i> matige en ernstige exacerbaties, mortaliteit. <i>Secundair:</i> Verandering in FEV1, SGRQ, TDI, bijwerkingen en uitvallers	--

LABA= langwerkende luchtwegverwijders, ICS = inhalatiecorticosteroiden
 FEV1 = geforceerde expiratoire 1-secondevolume. FVC = geforceerde vitale capaciteit
 SGRQ = St. George's Respiratory Questionnaire, TDI = Transition Dyspnoe Indexes

Kans op bias:

c kans op bias vanwege significant minder uitval in de combinatie- en fluticason groep. De combinatie groep had bij aanvang een iets hogere FEV1, hiervoor is gecorrigeerd in de analyse.

d Post hoc analyse

Tabel 4. Klinische studies die niet zijn betrokken in de beoordeling

1 ^e auteur en jaar van publicatie [ref]	reden van verwerpen
Studie rapport 2010; M2-111 en M2-112 studie ¹⁷	Studie opzet is niet conform geregistreerde indicatie en niet van belang voor de vergelijking met inhalatiecorticosteroiden.

5

Tabel 5. Andere bronnen die zijn gebruikt in de beoordeling

titel [ref]	uitgevende instantie
EPAR roflumilast, 2010 ¹⁸	EMA, Londen
COPD richtlijn 2010 ¹⁰	Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, Utrecht
NHG standaard COPD, 2007 ³	Nederlands Huisartsen Genootschap, Utrecht

3. Therapeutische waarde

De therapeutische waarde van roflumilast is beoordeeld op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

5

3a Gunstige effecten

Primaire uitkomstmaten In de draft guideline van de EMA betreffende de behandeling van patiënten met COPD worden de volgende primaire eindpunten aanbevolen:¹⁹

10

Longfunctieparameters: De FEV1 is de meest gebruikte parameter voor behandelstrategieën bij COPD. Indien FEV1 het primaire eindpunt is dan heeft de prebronchodilatator FEV1 (pre-FEV1) uitkomstmaat de voorkeur. Echter de EMA beveelt aan dat de FEV1 pre- en post bronchodilatator gemeten wordt, zowel bij aanvang als bij elk bezoek van de patiënt.¹⁹

15

Exacerbaties: Volgens de NHG standaard is een exacerbatie van COPD een verslechtering van de conditie van de patiënt binnen één of enkele dagen, die wordt gekenmerkt door een toename van dyspnoe en hoesten (al of niet met slijm opgeven) die groter is dan de normale dag-tot-dag variabiliteit.³ Zowel een afname in de frequentie als in de ernst van de exacerbatie wordt door de EMA aanbevolen als primaire uitkomstmaat. De evaluatie van de frequentie van exacerbaties dient over een periode van tenminste één jaar gemeten worden als gevolg van seizoensvariatie in exacerbaties. Er bestaan verschillende indelingen naar de ernst van exacerbaties. De EMA adviseert de volgende indeling:¹⁹

20

Mild: een toename van respiratoire klachten die door de patiënt zelf verminderd kunnen worden door een toename van de gebruikelijke medicatie.

25

Matig: waarbij behandeling met systemische corticosteroiden en/of antibiotica nodig is.

Ernstig: resulterend in ziekenhuisopname of overlijden.

30

Symptomenscore: Vragenlijsten zoals de Chronic Respiratory Questionnaire (CRQ) en de St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) worden aanbevolen door de EMA. Evenals dyspneu vragenlijsten, zoals de Baseline en Transition Dyspnoe Indexes (resp. BDI en TDI) en patiëntendagboekjes.¹⁹

Aangezien roflumilast voor ernstige COPD met frequente exacerbaties geregistreerd is wordt in dit dossier naast de FEV1 de exacerbaties meegenomen als uitkomstmaat.

Studies roflumilast

35

Direct vergelijkende studies tussen roflumilast en de inhalatiecorticosteroiden zijn niet beschikbaar. Om een indirecte vergelijking te kunnen maken wordt uitgegaan van de geregistreerde indicatie. Roflumilast is geïndiceerd voor de onderhoudsbehandeling van *ernstige COPD* geassocieerd met *chronische bronchitis* bij volwassen patiënten met een voorgeschiedenis van *frequente exacerbaties*, als toevoeging aan een behandeling met *langwerkende*

40

luchtwegverwijders. In de studies van Calverley 2009 (M2-124 en 125)¹¹ wordt deze groep COPD patiënten onderzocht, echter het zijn placebo gecontroleerde studies waarbij slechts ongeveer 50% van de patiënten ook een langwerkende luchtwegverwijder gebruikten. De fabrikant heeft van deze studie een analyse van de subpopulatie uitgevoerd bij de patiënten die een langwerkende luchtwegverwijder gebruikten. Deze gegevens zijn niet gepubliceerd, maar zijn als studierapport beschikbaar. De patiënten werden vooraf gestratificeerd voor het gebruik van luchtwegverwijders, echter de analyse is gepland en uitgevoerd na deblinding van de gegevens.¹²

45

In de twee studies van Fabbri, 2009 (M2-127 en 128) wordt roflumilast wel toegevoegd aan langwerkende luchtwegverwijders, maar dit betreft *matig* tot *ernstige* COPD. Bovendien zijn patiënten in de M2-127 studie met salmeterol ingesloten met alle fenotypen COPD en alleen in de M2-128 studie met het fenotype chronische bronchitis.

50

In de EPAR van roflumilast worden de placebogecontroleerde studies (M2-124 en 125) als basis gebruikt voor de registratie. De M2-127 en 128 studies dienen als ondersteuning. De subgroep analyse met de langwerkende luchtwegverwijders wordt alleen in een tabel genoemd in de EPAR.¹⁸

55

Vergelijkende studies

De meeste studies met inhalatiecorticosteroiden, al dan niet toegevoegd aan een langwerkende luchtwegverwijder, zijn uitgevoerd bij COPD patiënten met verschillende fenotypen. Eén studie is beschikbaar waarbij fluticason is toegevoegd aan salmeterol en alle COPD patiënten ook chronische bronchitis hadden.¹⁴ Deze studie wordt meegenomen in de vergelijking. Omdat in deze studie *matig* tot *ernstige* COPD patiënten ingesloten zijn, worden ook resultaten van de post hoc analyse van alleen de ernstige patiënten meegenomen.¹⁵

60

Verder wordt de roflumilast/salmeterol studie met alle fenotype COPD aan de hand van een meta-analyse vergeleken met de bestaande studies met inhalatiecorticosteroiden.

Evidentie. Geregistreerde indicatie roflumilast

5 In tabel 6 zijn de resultaten van roflumilast en fluticason beschreven bij patiënten die voldoen aan de geregistreerde indicatie van roflumilast. Beide studies zijn echter subgroep analyses.

Tabel 6. Gunstige effecten van roflumilast of fluticason beide toegevoegd aan langwerkende luchtwegverwijders bij patiënten met ernstige COPD geassocieerd met chronische bronchitis, na 52 weken behandeling

	Analyse van subpopulaties van M2-124 en M2-125, studierapport ¹²			Calverley, 2006, post hoc TRISTAN studie ¹⁵		
	roflumilast + LABA* (n = 749)	LABA* (n = 793)	Vershil (95% BI) p<0,0001	fluticason + salmeterol (n = 226)	salmeterol (n = 238)	Vershil (95% BI) p<0,001
Verandering Pre-FEV1 in ml t.o.v. uitgangswaarde^a	28	-18	46 (29, 64)	110	42	69 (34, 104)
Aantal matige of ernstige exacerbaties**	1,364	1,705	20% Verhouding: 0,800 (0,700; 0,914)	0,99	1,09	9% (-8, 24) niet significant

FEV1 = geforceerde expiratoire 1-secondevolume. FVC = geforceerde vitale capaciteit
a uitgedrukt als 'Least Squares mean' het gemiddelde berekend volgens de kleinste-kwadratenmethode
b uitgedrukt als 'mean change' de gemiddelde verandering

* LABA= langwerkende luchtwegverwijders. Welke LABA's gebruikt werden is niet bekend.

** matige of ernstige exacerbaties: behandeling met corticosteroiden en/of antibiotica noodzakelijk, of resulterend in ziekenhuisopname

Matig tot ernstig COPD geassocieerd met chronische bronchitis

10 Aangezien slechts twee subgroep analyses beschikbaar zijn voor de indirecte vergelijking van roflumilast met de corticosteroiden worden in tabel 7 ook de resultaten vermeld van de studies van roflumilast of fluticason beide toegevoegd aan langwerkende luchtwegverwijders bij matig tot ernstige COPD geassocieerd met chronische bronchitis.

Tabel 7. Aantal exacerbties van roflumilast + tiotropium versus fluticason + salmeterol bij patiënten met matig tot ernstig COPD geassocieerd met chronische bronchitis

	Fabbri, 2009 (M2-128) 24 weken ¹³			Calverley, 2003, TRISTAN studie ¹⁴ 52 weken			
	Roflumilast + tiotropium (n = 365)	Placebo + tiotropium (n = 364)	Vershil (95% BI) p-waarde	Fluticason + salmeterol (n = 358)	salmeterol (n = 372)	Vershil (95% BI) p-waarde	
Aantal <u>milde, matige of ernstige exacerbaties*</u> per pat./jaar	1,8	2,2	Verhouding: 0.84 (0,57-1,23) p=0,3573	Aantal <u>matig tot ernstige exacerbaties**</u> per pat./jaar	0,97	1,04	Verhouding 0,93 p=0,345

*milde, matige of ernstige exacerbaties volgens Fabbri: toename in rescue medicatie door de patiënt, behandeling met corticosteroiden (geen antibiotica) noodzakelijk, of resulterend in ziekenhuisopname

** matige of ernstige exacerbaties volgens Calverley: behandeling met corticosteroiden en/of antibiotica noodzakelijk, of resulterend in ziekenhuisopname

Matig tot ernstige COPD (alle fenotypen)

De M2-127 studie van Fabbri betreft roflumilast + salmeterol vergeleken met salmeterol bij patiënten met matig tot ernstige COPD (alle fenotypen).¹³ Deze studie is te vergelijken met de

bestaande studies van inhalatiecorticosteroiden (ICS) toegevoegd aan langwerkende
luchtwegverwijders (LABA).

Meta-analyse. In de meta-analyse van Rodrigo 2009¹⁶ zijn specifiek de gerandomiseerde
onderzoeken geanalyseerd waarin de effectiviteit en veiligheid van gebruik van ICS + LABA
5 vergeleken is met LABA bij patiëntengroepen die vergelijkbaar zijn met de studie van Fabbri (M2-
127). In de meta-analyse werd geconcludeerd dat ICS+LABA het aantal matige exacerbaties
significant reduceerde (Relatief Risico: 0.84; 95%BI: 0.74-0.96), maar de ernstige exacerbaties
werden niet significant verminderd. Pre- en post-FEV1 namen significant toe (0.06 en 0.04 L). De
vragenlijst St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) verbeterde significant door een afname
10 in de totale SGRQ score (-1.88 punten; 95%BI: -2.44 tot -1.33).

Roflumilast. In de 24 weken durende M2-127 studie van roflumilast werd het totaal aantal
exacerbaties (mild, matig en ernstig) niet significant gereduceerd in de roflumilast + salmeterol
groep vergeleken met de salmeterol arm (RR: 0.79 (95%BI: 0.58-1.08; p=0.1408), evenals de SOBQ
(Shortness of Breath Questionnaire; -0.5 (95%BI: -1.2 tot 2,2; p=0.5457). De veranderingen in pre-
15 en post FEV1 waren wel significant verbeterd (resp. 49 en 60 ml; beide p<0.0001) in de roflumilast
groep.

Extrapolatie. In dit rapport zijn ook studies beschreven bij patiënten met matig tot ernstig COPD
en van alle fenotypen. Op grond van de ontstekingsremmende werking van roflumilast zou dit
20 product werkzamer kunnen zijn bij COPD geassocieerd met chronische bronchitis en frequente
exacerbaties dan bij de mildere vormen van COPD en alle fenotypen. In het artikel van Fabbri zijn
twee studies beschreven waarbij alleen de M2-128 studie bij COPD met het fenotype chronische
bronchitis is uitgevoerd. De auteurs suggereerden op basis van een indirecte vergelijking dat
roflumilast een iets groter effect heeft op sommige eindpunten in de M2-128 studie dan de M2-
25 127 studie waarbij patiënten met COPD van alle fenotypen ingesloten zijn.

Discussie. Behalve een subgroep analyse, zijn er geen studies gedaan met roflumilast bij
patiënten die voldoen aan de geregistreerde indicatie (ernstig COPD met chronische bronchitis
toegevoegd aan LABA). Bovendien zijn er geen vergelijkende studies met de
30 inhalatiecorticosteroiden (toegevoegd aan LABA) bij COPD patiënten uitgevoerd. Een indirecte
vergelijking is moeilijk te interpreteren doordat de studies met inhalatiecorticosteroiden
voornamelijk bij COPD patiënten van alle fenotypen zijn uitgevoerd en roflumilast geregistreerd is
voor COPD geassocieerd met chronische bronchitis. Door deze beperkingen in de studies kunnen
geen uitspraken gedaan worden over de klinische relevantie van een eventueel verschil in
35 bijvoorbeeld exacerbaties zoals in tabel 6 (20% vs 9%). Bovendien was het aantal exacerbaties in de
LABA groep van roflumilast ook groter dan in de LABA groep in de studie met fluticason, daardoor
is een indirecte vergelijking moeilijk te interpreteren.

Ook in de EPAR van roflumilast wordt aangegeven dat 'de klinische relevantie van het bescheiden
effect van roflumilast moeilijk te interpreteren is vanwege het gebrek aan directe vergelijkingen en
40 het gebrek aan standaardisatie van de patiëntengroepen in de behandelarmen.'¹⁸

Conclusie. Roflumilast geeft in vergelijking met placebo een bescheiden significante verbetering
van FEV1 en een significante afname van matige of ernstige exacerbaties bij patiënten met
45 ernstige COPD geassocieerd met chronische bronchitis en toegevoegd aan een langwerkende
luchtwegverwijder. Echter, deze gegevens bij deze specifieke patiënten zijn niet gepubliceerd en
zijn gebaseerd op een analyse van een subpopulatie. Doordat geen direct vergelijkende studies
met de inhalatiecorticosteroiden zijn uitgevoerd en de indirecte vergelijkingen moeilijk te
interpreteren zijn vanwege een verschil in patiëntengroepen kunnen geen uitspraken gedaan
worden over de klinische relevantie van een eventueel verschil in gunstige effecten tussen
50 roflumilast en de inhalatiecorticosteroiden, beide toegevoegd aan langwerkende
luchtwegverwijders.

3b Ongunstige effecten

Evidentie. Roflumilast. In de placebogecontroleerde studies met roflumilast (M2-124 en M2-125)
stopte 14% van de patiënten vanwege bijwerkingen in de roflumilast groep en 11% in de placebo
groep. In de gepoolde analyse van deze twee studies was er een verschil in lichaamsgewicht van
-2,17 kg in de roflumilast groep ten opzichte van placebo. Patiënten met gastro-intestinale
bijwerkingen en neurologische bijwerkingen verloren meer gewicht, maar gewichtsverlies werd
60 ook gezien in patiënten zonder deze bijwerkingen. Het grootste absolute gewichtsverlies met
roflumilast werd gevonden in patiënten met een BMI > 30.¹¹

In de studies M2-127 en M2-128 waarbij roflumilast of placebo toegevoegd werden aan een langwerkende luchtwegverwijder was het aantal patiënten met gerelateerde bijwerkingen 18% in de roflumilast groep en 3% in de placebo groep (M2-127). In de studie met tiotropium (M2-128) was dit resp. 12% en 2%.

5 In deze studies was de uitval van patiënten groter in de roflumilast groepen dan in de placebo groepen. In de salmeterol + roflumilast studie was dit verschil significant ($p=0.0019$) in de studie met tiotropium was het verschil niet significant ($p=0.0864$).

10 Het gewichtsverlies was vergelijkbaar tussen de twee studies (salmeterol + roflumilast studie -2,0 kg en in de tiotropium + roflumilast studie -1,8 kg) en niet significant verschillend in patiënten met verschillende BMI waarden.

15 In de vier genoemde studies kwamen de bijwerkingen diarree, misselijkheid, hoofdpijn en gewichtsverlies vaker voor in de roflumilast groep dan in de placebo groep en waren deze bijwerkingen de voornaamste reden voor het staken van de behandeling. De intensiteit van deze bijwerkingen was over het algemeen mild tot matig.¹⁸

Tabel 8. Bijwerkingen van roflumilast, fluticason en budesonide bij COPD (1B-teksten)

	roflumilast	fluticason	budesonide*
Zeer vaak		orofaryngeale candidiasis	
Vaak	gewichtsverlies verminderde eetlust Insomnia hoofdpijn diarree misselijkheid abdominale pijn	heesheid kneuzingen bronchitis	orofaryngeale candidiasis heesheid geïrriteerde keel hoest droge mond slechte smaak
ernstig	Zeldzame voorvallen van suïcidale gedachten en gedrag (inclusief suïcide)	Vaak: pneumonie Zelden: paradoxale bronchospasmen	Zelden: paradoxale bronchospasmen

* budesonide is niet geregistreerd COPD, wel het combinatiepreparaat budesonide/formoterol. Bij dit combinatiepreparaat zijn ook de bijwerkingen palpataties, hoofdpijn en tremor vaak gemeld.

20 Inhalatiecorticosteroiden. Fluticason en budesonide worden lokaal per inhalatie toegediend. Op deze wijze kan het beoogde effect op het bronchusslijmvlies worden verkregen, maar treden ongewenste bijwerkingen elders in het lichaam vrijwel niet op.² Echter, met name bij langdurig gebruik van hoge doseringen corticosteroiden kunnen systemische effecten optreden als remming van de bijnierschorsfunctie, vermindering van de botdichtheid, cataract en glaucoom.

25 In de Calverley 2003a studie¹⁴ werd tussen de behandelgroepen geen verschil in bijwerkingen en de frequentie daarvan gevonden. Bovendien werd er geen verschil in klinisch significante daling van serum cortisol concentratie gevonden.

In de meta-analyse van Rodrigo wordt een toegenomen risico op pneumonie gevonden bij de behandeling van LABA's + ICS (Relatief Risico, 1.63; 95% CI, 1.35 tot 1.98).¹⁶

Discussie.

30 In de EPAR van roflumilast wordt opgemerkt dat het waargenomen gewichtsverlies van bijzonder belang is omdat dit geassocieerd is met een slechte prognose van COPD.¹⁸ In de NHG standaard COPD wordt vermeld dat naarmate de ziekte COPD verder is voortgeschreden, zich meer systemische effecten zoals gewichtsverlies voordoen. Samen met inspanningsintolerantie en comorbiditeit zoals hartfalen, bepalen deze effecten in dat stadium de verdere prognose wat betreft kwaliteit van leven en de levensverwachting.³ Een extra gewichtsverlies van -2 kg door gebruik van roflumilast zal in deze patiënten de kwaliteit van leven verder kunnen verslechteren. Patiënten met emfyseem lijken een lagere BMI te hebben dan patiënten met het fenotype chronische bronchitis ($p<0.01$).²⁰ Echter de verminderde vetvrije massa (wat overeenkomt met verlies van spierweefsel) was zowel in emfyseem patiënten als chronische bronchitis patiënten aanwezig.²⁰

45 In de NHG standaard COPD wordt ook vermeld dat bij patiënten met ernstige COPD angst en depressie vaker voorkomen dan bij een controlegroep zonder COPD.³ Echter, bij het gebruik van roflumilast kan een relatie tussen het risico op suïcide en roflumilast niet worden uitgesloten (Epar roflumilast). In het hele onderzoeksprogramma zijn in de roflumilast groepen vijf gevallen van suïcide gemeld (drie zelfdoding en twee pogingen daartoe) en geen één in de placebo groepen.¹⁸

Conclusie. De bijwerkingen die bij de behandeling met roflumilast vaak voorkomen zijn gewichtsverlies, verminderde eetlust, insomnia, hoofdpijn, diarree, misselijkheid en abdominale pijn. Daarnaast kan een relatie tussen het risico op suicide en roflumilast niet worden uitgesloten. Gewichtsverlies is van bijzonder belang bij COPD patiënten aangezien dit geassocieerd is met een slechtere prognose van COPD. Bij de corticosteroiden fluticason en budesonide komen lokale bijwerkingen in de keel en mond vaak voor en is er een verhoogd risico op pneumonie. Langdurig gebruik van hoge doseringen inhalatiecorticosteroiden kan leiden tot systemische effecten als remming bijnierschorsfunctie, vermindering botdichtheid, cataract en glaucoom.

3c1 Ervaring

Tabel 9. Ervaring met roflumilast en vergeleken behandelingen*

	roflumilast	fluticason	budesonide
<i>beperkt</i> : < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)	[2010]		
<i>voldoende</i> : ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren			
<i>ruim</i> : > 10 jaar op de markt		[1994]	[1990]

*Bron: CFH-criteria voor beoordeling therapeutische waarde; www.fk.cvz.nl.

Conclusie. De ervaring met roflumilast is beperkt, met fluticason en budesonide ruim.

3c2 Toepasbaarheid

Contra-indicaties: *Roflumilast* is gecontraïndiceerd voor matige of ernstige leverfunctiestoornissen (Child-Pugh B of C).

Specifieke groepen: *Roflumilast*: Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik bij licht gestoorde leverfunctie (Child Pugh A). Voor kinderen jonger dan 18 jaar is er geen indicatie. *Fluticason en budesonide* zijn geregistreerd voor gebruik bij kinderen en het is niet nodig de dosis aan te passen bij specifieke patiëntengroepen.

Zwangerschap/lactatie: *Roflumilast* dient niet tijdens de zwangerschap gebruikt te worden. Uitscheiding in de moedermelk is waarschijnlijk en een risico voor de zuigeling kan niet worden uitgesloten. *Fluticason* dient niet gebruikt te worden tijdens de zwangerschap tenzij strikt noodzakelijk en *budesonide* alleen op strikte indicatie in zo laag mogelijke dosering. Bij gebruik van budesonide per inhalatie kan borstvoeding gehandhaafd blijven.

Interacties: *Roflumilast* Vanwege onvoldoende klinische gegevens en ervaring dient roflumilast niet te worden gebruikt in combinatie met theofylline en immunosuppressieve geneesmiddelen (bv. methotrexaat, azathioprine, infliximab, etanercept of orale corticosteroiden die langdurig gebruikt worden; behalve korte-termijn systemische corticosteroiden). Roflumilast wordt door CYP3A4 en CYP1A2 gemetaboliseerd naar een werkzame metaboliet roflumilast-N-oxide. Interactiestudies met CYP1A2-inhibitor fluvoxamine en tweevoudige CYP3A4/1A2-remmer cimetidine resulteerden in stijgingen van de totale PDE4-remmende activiteit met respectievelijk 59%, en 47%; de combinatie van roflumilast met deze actieve stoffen kan leiden tot een verhoging van de blootstelling en aanhoudende intolerantie. Het gebruik van sterke cytochroom-P450 induceerders (bv. rifampicine, fenobarbital, carbamazepine, fenytoïne) kunnen de therapeutische werkzaamheid van roflumilast verminderen met 60%.

Fluticason en budesonide: Bij gelijktijdig gebruik van CYP3A-remmers als ketoconazol en itraconazol kunnen de plasmaspiegels van fluticason en budesonide worden verhoogd.

Overig: *Roflumilast*: Gewichtsverlies is geassocieerd met een slechtere prognose van COPD, daarom dient het lichaamsgewicht van patiënten met ondergewicht nauwkeurig gecontroleerd te worden bij elk bezoek. Alle patiënten die roflumilast gebruiken worden geadviseerd hun lichaamsgewicht regelmatig zelf te controleren. Bij onverklaarbaar en klinisch zorgwekkend gewichtsverlies dient de inname van roflumilast gestaakt te worden en dient het lichaamsgewicht verder gecontroleerd te worden.

Roflumilast wordt niet aanbevolen bij patiënten met een voorgeschiedenis van depressie geassocieerd met suïcidale gedachten of gedrag. Patiënten met psychiatrische symptomen (in de

voorgeschiedenis) dienen de instructie te krijgen alle veranderingen in hun gedrag of stemming en elke suïcidale gedachte te melden aan hun arts.

Vanwege onvoldoende gegevens wordt het gebruik afgeraden bij ernstige immunologische ziekten, ernstige acute infectieziekten en kanker (behalve bij basaalcelcarcinoom). De behandeling van roflumilast bij patiënten met congestief hartfalen (NYHA graden 3 en 4) is niet onderzocht en wordt daarom niet aangeraden. Er is beperkte ervaring van het gebruik van roflumilast bij latente infecties zoals tuberculose, virale hepatitis, herpes virale infectie en herpes zoster.

Bij ouderen, vrouwen en niet-Caucasiërs was de totale PDE4-remmende activiteit van roflumilast verhoogd. De totale PDE4-remmende activiteit was iets lager bij rokers. Deze veranderingen werden als niet klinisch relevant beschouwd en er is geen dosisaanpassing noodzakelijk voor deze patiënten.

Bij de behandeling met *inhalatiecorticosteroiden* geldt dat, indien verbetering optreedt, de dosering verlaagd dient te worden tot de laagst effectieve dosering, waarbij controle gewaarborgd blijft. Ook kan bij de behandeling met inhalatiecorticosteroiden longtuberculose geactiveerd worden en kunnen bepaalde symptomen van longtuberculose en van bacteriële, virale of door schimmels veroorzaakte luchtweginfecties gemaskeerd worden. Bij patiënten met longafwijkingen zoals bronchiëctasieën en pneumoconiose is, in verband met mogelijke schimmelinfecties, terughoudendheid geboden.

Conclusie. Er zijn verschillen in toepasbaarheid tussen roflumilast en de inhalatiecorticosteroiden fluticason en budesonide. Roflumilast is gecontraïndiceerd bij matige of ernstige leverfunctiestoornissen. Het lichaamsgewicht bij patiënten met ondergewicht dient bij elk bezoek gecontroleerd te worden en alle patiënten die roflumilast gebruiken dienen hun lichaamsgewicht regelmatig zelf te controleren. Roflumilast wordt niet aanbevolen bij patiënten met een voorgeschiedenis van depressie geassocieerd met suïcidale gedachten of gedrag. Behandeling met inhalatiecorticosteroiden kunnen bepaalde symptomen van longtuberculose en van bacteriële, virale of door schimmels veroorzaakte luchtweginfecties maskeren.

3c3 Gebruiksgemak

Tabel 10. Gebruiksgemak van roflumilast en vergeleken behandelingen

	roflumilast	fluticason	budesonide
toedieningswijze	per os	per inhalatie	per inhalatie
toedieningsfrequentie	1x/dag	2x/dag	2x/dag

Roflumilast wordt als tablet ingenomen en heeft een systemische werking. De inhalatiepreparaten werken lokaal. Op dit moment wordt bij de behandeling van COPD de voorkeur gegeven aan gebruik van inhalatie. Volgens het farmacotherapeutisch kompas komt door de directe lokale toediening het gewenste effect snel tot stand, is als regel een lagere dosis nodig en treden minder systemische bijwerkingen op.² Echter, bij het gebruik van een inhalator is een goede en regelmatige instructie en controle van de inhalatietechniek onontbeerlijk en hebben vooral ouderen en kinderen moeite met correcte en volledige inhalatie.²

Conclusie. Roflumilast is een orale tablet en fluticason en budesonide worden per inhalatie ingenomen.

3d Eindconclusie therapeutische waarde

Bij de behandeling van ernstige COPD geassocieerd met chronische bronchitis met een voorgeschiedenis van frequente exacerbaties heeft roflumilast toegevoegd aan een behandeling met langwerkende luchtwegverwijders een therapeutische minderwaarde ten opzichte van de inhalatiecorticosteroiden fluticason en budesonide toegevoegd aan langwerkende luchtwegverwijders.

4. Claim van de fabrikant en oordeel van de CFH

4a Claim van de fabrikant

“Ondanks de thans beschikbare behandelingen bij COPD bestaat er in de medische wereld nog steeds behoefte aan een behandeling die zich richt op de specifieke ontsteking bij COPD. De behandeling van patiënten met ernstig COPD met chronische bronchitis en een voorgeschiedenis van frequente exacerbaties zal met de introductie van roflumilast verbeteren. De afname van het

aantal exacerbaties en de verbetering van de longfunctie hangen samen met de anti-inflammatoire eigenschappen van het middel. Bijwerkingen zijn doorgaans mild of matig en verdwijnen bij voortzetting van de behandeling. De werkzaamheid, veiligheid, toepasbaarheid en het gebruiksgemak van roflumilast als aanvulling op langwerkende bronchusverwijders is gunstig versus de vergelijkende behandeling met ICS als aanvulling op langwerkende bronchusverwijders”

4b Oordeel CFH over de claim van de fabrikant

Roflumilast is geïndiceerd voor patiënten met ernstige COPD geassocieerd met chronische bronchitis en toegevoegd aan een langwerkende luchtwegverwijder. Doordat geen direct vergelijkende studies met de inhalatiecorticosteroiden zijn uitgevoerd en de indirect vergelijkende studies moeilijk te interpreteren zijn vanwege een verschil in patiëntengroepen kunnen geen uitspraken gedaan worden over de klinische relevantie van een eventueel verschil in gunstige effecten tussen roflumilast en de inhalatiecorticosteroiden. De bijwerkingen die bij de behandeling met roflumilast vaak voorkomen zijn gewichtsverlies, verminderde eetlust, insomnie, hoofdpijn, diarree, misselijkheid en abdominale pijn. Daarnaast kan een relatie tussen het risico op suïcide en roflumilast niet worden uitgesloten. Gewichtsverlies is van bijzonder belang bij COPD patiënten aangezien dit geassocieerd is met een slechtere prognose van COPD. Bij de corticosteroiden fluticason en budesonide komen lokale bijwerkingen in de keel en mond vaak voor en is er een verhoogd risico op pneumonie. Langdurig gebruik van hoge doseringen inhalatiecorticosteroiden kan leiden tot systemische effecten als remming bijnierschorsfunctie, vermindering botdichtheid, cataract en glaucoom.

Bij de behandeling van ernstige COPD geassocieerd met chronische bronchitis met een voorgeschiedenis van frequente exacerbaties heeft roflumilast toegevoegd aan een behandeling met langwerkende luchtwegverwijders een therapeutische minderwaarde ten opzichte van de inhalatiecorticosteroiden fluticason en budesonide toegevoegd aan langwerkende luchtwegverwijders.

5. Literatuur

- 1 Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT). Richtlijn medicamenteuze therapie van COPD. Den Bosch: NVALT; 2007.
- 2 Farmacotherapeutisch Kompas, 2010. <http://www.fk.cvz.nl/>
- 3 NHG-Standaard COPD. Tweede herziening Huisarts Wetensch 2007;50(8);362-379
- 4 Nationaal Kompas Volksgezondheid. Cijfers COPD (prevalentie, incidentie en sterfte) uit de Volksgezondheid toekomst verkenning VTV 2010. RIVM 2010.
- 5 Marsh SE, Travers J, Weatherall M, et al. Proportional classifications of COPD phenotypes. Thorax 2008;63;761-767.
- 6 Burgel P-R, Nesme-Meyer P, Chanez P, et al. Cough and sputum production are associated with frequent exacerbations and hospitalizations in COPD subjects. Chest 2009;135(4):975-982.
- 7 Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA, et al. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1998;157:1418-1422.
- 8 Lundbäck B, Eriksson B, Lindberg A, et al. A 20-year follow-up of population study-based COPD cohort-report from the Obstructive Lung Disease in Northern Sweden Studies. J Chron Obstruct Pulmon Dis 2009;6;263-271.
- 9 GOLD. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Updated 2009. Download op 25 januari 2010 van: <http://www.goldcopd.com/Guidelineitem.asp?l1=2&l2=1&intId=2003>.
- 10 CBO kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg. Conceptrichtlijn ketenzorg COPD, 2010
- 11 Calverley PM, Rabe KF, Goehring UM, et al. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. Lancet 2009;374(9691):685-694.
- 12 Internal Study Report LABA. Selected subgroup analyses based on data from Studies M2-124 and M2-125 in subpopulation of LABA-treated patients and subpopulation of LABA-treated patients with at least two COPD exacerbations in the previous year. Selected subgroup analyses (M2-124 and M2-125, pooled analysis). Internal report 2010.
- 13 Fabbri LM, Calverley P, Izquierdo JL, et al. Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with longacting bronchodilators: two randomised clinical trials. Lancet 2009;374:695-703.
- 14 Calverley P, Pauwels R, Vestbo J, et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. Lancet 2003a;361(9356):449-456.

- 15 Calverley PMA, Pauwels R, Jones PW, et al. The severity of airways obstruction as a
determinant of treatment response in COPD. Int J COPD 2006;1(3):209-218.
- 16 Rodrigo G, Castro-Rodriguez J, Plaza V. Safety and Efficacy of Combined Long-Acting b-
Agonists and Inhaled Corticosteroids vs Long-Acting b-Agonists Monotherapy for Stable
5 COPD. Chest 2009;136;1029-1038
- 17 Internal Study Report ICS. Efficacy of roflumilast 500µg once daily in subgroup of patients
with chronic bbronchitis by concomitant inhaled corticosteroids (Studies M2-111 and M2-
112). Internal report 2010.
- 18 EPAR roflumilast. 2010 EMA, Londen
- 10 19 EMA Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of Chronic
Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Draft3; 2 juli 2010
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/09/WC500096769.pdf
- 15 20 Engelen MP, Schols AM, Lamers RJ, et al. Different patterns of chronic tissue wasting among
patients with chronic obstructive pulmonary disease. Clin Nutr 1999;18(5):275-280

20

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 20 december 2010..

25 *De gegevens uit dit farmacotherapeutisch rapport zullen worden verwerkt in hoofdstuk VII van het Farmacotherapeutisch Kompas.*

Bijlage Wijzigingen voor Farmacotherapeutisch kompas

Kosten

5

Apotheekinkooprijzen excl. BTW (Z-index, taxe oktober 2010)

	Roflumilast 500 microg 1x/dag	Fluticason 500 microg 2x/dag	Budesonide 400 microg 2x/dag
prijs	€ 41,40*	€ 33,93	€ 24,67
	500 microg, 30 tabletten	500 microg per 60 doseringen	400 microg per 100 doseringen
kosten per 30 dagen	€ 41,40	€ 33,93	€ 14,80

* opgegeven door de fabrikant

CFH-advies

10 Roflumilast is geïndiceerd bij patiënten met ernstig COPD ($FEV_1 < 50\%$ van de voorspelde waarde) geassocieerd met chronische bronchitis en een anamnese van 1 of meer exacerbaties per jaar, als toevoeging aan een behandeling met bronchusverwijders. Bij patiënten met frequente exacerbaties heeft het toevoegen van de inhalaticorticosteroïden fluticason of budesonide de voorkeur aangezien van roflumilast minder klinische onderzoeksgegevens beschikbaar zijn en de ervaring beperkter is dan van de inhalaticorticosteroïden. Bij gebruik van roflumilast komt gewichtsverlies

15 vaak voor en kan een verhoogd risico op suïcide bij roflumilast niet worden uitgesloten. Gewichtsverlies is van bijzonder belang bij COPD patiënten aangezien dit geassocieerd is met een slechtere prognose van COPD.

Passages uit de notulen van CFH-vergaderingen

Product: roflumilast (Daxas®)

Aanvraag: 1B

Besproken op: 22 november 2010 en 20 december 2010

22 November 2010

Agendapunt 8

8D. Roflumilast (Daxas®) CFH 76/2059

Inleiding

Roflumilast is geïndiceerd voor de onderhoudsbehandeling van ernstige chronisch-obstructieve longziekte (COPD) (FEV1 minder dan 50% van de voorspelde waarde) geassocieerd met chronische bronchitis bij volwassen patiënten met een voorgeschiedenis van frequente exacerbaties, als toevoeging aan een behandeling met bronchusverwijders.

In de specifieke patiëntenpopulatie waarvoor roflumilast geïndiceerd is, claimt de fabrikant een therapeutische meerwaarde ten opzichte van de inhalatiecorticosteroiden, omdat roflumilast aangrijpt op het neutrofiele ontstekingsproces dat een grote rol speelt bij COPD geassocieerde chronische bronchitis. Hier speelt het eosinofiele ontstekingsproces, waar de inhalatiecorticosteroiden op aangrijpen, nauwelijks een rol. De fabrikant verzoekt opname op bijlage 1B.

Discussie

De Commissie is van mening dat roflumilast om de volgende redenen een therapeutische minderwaarde heeft:

- Wanneer naar de hele groep gekeken wordt en roflumilast vergeleken wordt met placebo met langwerkende luchtwegverwijders dan heeft het middel een geringe effectiviteit. De klachten en het aantal exacerbaties zijn de klinische meest relevante uitkomsten.
- De bijwerkingen zijn ernstige en systemische bijwerkingen. Ook het gewichtsverlies is een bijwerking die vooral bij ernstige COPD patiënten een probleem is. Met name wanneer behalve de afname van vetmassa ook de spiermassa afneemt.
- De lange termijn onzekerheden.

In het rapport wordt op twee plaatsen gesproken over de combinatietablet budesonide/formoterol dit is echter een combinatie inhalatiepreparaat. Het secretariaat past dit aan.

De Commissie is van mening dat het CFH-advies duidelijker verwoord moet worden. Aangegeven moet worden dat roflumilast een therapeutische minderwaarde heeft ten opzichte van het gebruik van inhalatiecorticosteroiden toegevoegd aan LABA.

De Commissie vindt de tabellen 6 en 7 moeilijk te lezen. In tabel 7 worden in de linkerkolom de uitgangswaarden vergeleken en rechts de absolute getallen. Het verschil bij Pre-FEV1 komt vooral doordat de groepen in de basis verschillend zijn. Het secretariaat past dit aan.

In de passage over de toepasbaarheid wordt bij "overig" de zin dat bij roflumilast patiënten wordt geadviseerd hun lichaamsgewicht regelmatig te controleren sterker benadrukt en aangegeven om patiënten met ondergewicht niet met het middel te behandelen. Deze tekst komt ook terug in de preparaattekst. Het secretariaat kijkt na of het bij gewichtsverlies om verlies van spierkracht of vet gaat. In de SPC zal nagekeken worden of onderzocht is of, wanneer dit middel door rokers wordt gebruikt, het middel sneller klaart en daarom geen effect heeft.

CFH-rapport

In het CFH-rapport wordt de zin "Geen van de genoemde middelen is dus bestemd voor een specifieke leeftijdscategorie" veranderd in "Er is geen sprake van een toedieningsvorm bestemd voor een specifieke leeftijdscategorie.". Er zijn verder geen inhoudelijke opmerkingen.

Besluit

De Commissie besluit dat roflumilast een therapeutische minderwaarde heeft op basis van onvoldoende aangetoond effect en de bijwerkingen. De rapporten worden naar aanleiding van de discussie aangepast en komen terug op de vergadering van de CFH.

20 december 2010

Agendapunt 9

5C. Roflumilast (Daxas®:1B) CFH 165/7

Inleiding

Het betreft een tweede bespreking. In de vorige vergadering is de Commissie tot het voorlopige oordeel gekomen dat roflumilast een minderwaarde heeft ten opzichte van de inhalatiecorticosteroiden fluticason en budesonide bij de behandeling van ernstige COPD geassocieerd met chronische bronchitis met een voorgeschiedenis van frequente exacerbaties en toegevoegd aan langwerkende luchtwegverwijders. Deze minderwaarde is deels gebaseerd op grond van de bijwerkingen die het middel heeft en deels op de matige studieresultaten.

De belangrijkste informatie die de fabrikant in de vorm van een abstract heeft aangeleverd, is de informatie over de bijwerking gewichtsverlies. Ook de NVALT is van mening dat in de studies de mate van gewichtsverlies bij deze patiëntgroep beperkt is. De vraag die aan de Commissie wordt voorgelegd is of zij op basis van deze nieuwe informatie bij het concept oordeel van therapeutische minderwaarde blijft.

Discussie

De Commissie vindt het opmerkelijk dat er geen directe vergelijking mogelijk was tussen roflumilast en de inhalatiecorticosteroiden. Gezien de grootte van de subgroep is de Commissie van mening dat het mogelijk is om een onderzoek uit te voeren. Dit is ook verwoord in het rapport bij de conclusie over de therapeutische waarde.

In tabel 6 moet bij de Calverley, 2006, post hoc TRISTAN studie worden aangegeven dat het om een vergelijking gaat tussen fluticason "of" salmeterol en niet "plus salmeterol" zoals nu in de tabel staat. Het gaat om een indirecte vergelijking waarbij de resultaten moeilijk te interpreteren zijn vanwege verschil in patiëntengroepen.

In de samenvatting therapeutische waarde wordt de zin "Gewichtsverlies en suicide zijn van bijzonder belang bij COPD-patiënten aangezien deze potentieel ernstige bijwerkingen geassocieerd zijn met een slechtere prognose van COPD wat betreft kwaliteit van leven en levensverwachting" op een andere wijze verwoord. Deze zin staat op meerdere plaatsen in het rapport en wordt ook daar aangepast.

Bij de paragraaf over de discussie van de bijwerkingen van roflumilast, fluticason en budesonide bij COPD wordt ook het abstract van Wouters 2010 genoemd. Omdat abstracts in FT-rapporten over het algemeen niet worden besproken, wordt deze zin uit het rapport gehaald.

De Commissie vindt de door de aanvrager aangeleverde informatie over de bijwerkingen, geen reden om haar oordeel te wijzigen.

Besluit

De Commissie blijft bij haar oordeel dat roflumilast een minderwaarde heeft ten opzichte van de inhalatiecorticosteroiden fluticason en budesonide bij de behandeling van ernstige COPD geassocieerd met chronische bronchitis met een voorgeschiedenis van frequente exacerbaties en toegevoegd aan langwerkende luchtwegverwijders.