

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

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

0530.2014139818

Datum 4 november 2014
Betreft GVS rapport 14/23 umeclidinium/vilanterol (Anoro®)
Uw kenmerk Farma-3181346

Zorginstituut Nederland
Pakket

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

T +31 (0)20 797 89 59

Contactpersoon

M. van der Graaff
T +31 (0)20 797 8892

Onze referentie

2014139818

Geachte mevrouw Schippers,

In uw brief van 14 juli 2014 heeft u Zorginstituut Nederland verzocht een beoordeling uit te voeren over de vraag of het middel umeclidinium/vilanterol (Anoro®) onderling vervangbaar is met een middel dat is opgenomen in het verzekerde pakket.

Umeclidinium/vilanterol is een vaste-dosis combinatiepreparaat. Elke afgegeven dosis bevat 55 microgram umeclidinium (het equivalent van 65 microgram umeclidiniumbromide) en 22 microgram vilanterol (als trifenataat).

Umeclidinium/vilanterol is geïndiceerd als bronchusverwijdende onderhoudsbehandeling ter verlichting van symptomen bij volwassen patiënten met een chronische obstructieve longziekte (COPD).

Er is geen DDD vastgesteld voor umeclidinium/vilanterol. De aanbevolen en tevens maximale dosering zoals vermeld in de registratietekst SmPC van Anoro® is één inhalatie Anoro 55/22 mcg eenmaal daags (de afgegeven hoeveelheid van de nominale sterkte 62,5/25 mcg), als onderhoudsbehandeling.

Toetsing onderlinge vervangbaarheid

Op basis van de criteria van onderlinge vervangbaarheid is umeclidinium/vilanterol onderling vervangbaar met het combinatiepreparaat indacaterol/glycopyrronium, dat eveneens een bèta-agonist in combinatie met een anticholinergicum bevat. Indacaterol/glycopyrronium (Ultibro Breezhaler®) is in het GVS opgenomen in cluster YR03ALAI DCV.

Toetsing therapeutische waarde

Bij de behandeling van COPD heeft umeclidinium/vilanterol een therapeutische gelijke waarde ten opzichte van indacaterol/glycopyrronium. Voor de onderbouwing hiervan wordt verwezen naar het bijgevoegde Farmacotherapeutisch rapport.

Conclusie en Advies

Op basis van de criteria van onderlinge vervangbaarheid kan umeclidinium/vilanterol als onderling vervangbaar met het combinatiepreparaat indacaterol/glycopyrronium worden beschouwd, dat eveneens een bèta-agonist in combinatie met een anticholinergicum bevat.

De standaarddosis van umeclidinium/vilanterol kan worden gesteld op 1 inhalatiedosis van 55/22 mcg per dag.

Hoogachtend,

dr. A. Boer
Lid Raad van Bestuur

Zorginstituut Nederland
Pakket

Datum
4 november 2014

Onze referentie
2014139818

GVS-rapport 14/23
umeclidinium/vilanterol (Anoro®)

bij COPD

Datum	22 september 2014
Status	Definitief

Colofon

Versienummer	1
Volgnummer	2014124785
Contactpersoon	M. Van der Graaff +31 (0)20 797 88 92
Afdeling	Pakket
Auteurs	M.W. van der Linden

Inhoud

Colofon—1

1 Inleiding—5

- 1.1 umeclidinium/vilanterol (Anoro®)—5
- 1.2 Voorstel fabrikant opname GVS—5

2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid—7

- 2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid—7
 - 2.1.1 Gelijksoortig indicatiegebied—7
 - 2.1.2 Gelijke toedieningsweg—7
 - 2.1.3 Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie—7
 - 2.1.4 Klinische relevante verschillen in eigenschappen—7
- 2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid—9
- 2.3 Standaarddosering—9
- 2.4 Conclusie plaatsing op lijst 1A—9

3 Conclusie plaatsing in GVS—11

4 Literatuur—13

1 Inleiding

In de brief van 14 juli 2014 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport Zorginstituut Nederland een inhoudelijke toetsing uit te voeren over het geneesmiddel umeclidinium/vilanterol (Anoro®).

1.1 umeclidinium/vilanterol (Anoro®)

Samenstelling

Anoro (umeclidinium/vilanterol) 55/22 mcg, inhalatiepoeder, voorverdeeld, voor inhalatie. Elke afgegeven dosis bevat 55 microgram umeclidinium (het equivalent van 65 microgram umeclidiniumbromide) en 22 microgram vilanterol (als trifenataat).

Geregistreerde indicatie

ANORO is geïndiceerd als bronchusverwijdende onderhoudsbehandeling ter verlichting van symptomen bij volwassen patiënten met een chronische obstructieve longziekte (COPD).

Dosering

De aanbevolen dosering is één inhalatie ANORO 55/22 microgram eenmaal daags.

1.2 Voorstel fabrikant opname GVS

De fabrikant van umeclidinium/vilanterol (Anoro®) stelt dat umeclidinium/vilanterol niet onderling vervangbaar is met indacaterol/glycopyrronium, en daarom kan worden geplaatst op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering (Rzv), in een nieuw te vormen cluster.

2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid

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

Umeclidinium/vilanterol (Anoro) heeft als ATC-code R03AL03 en behoort tot de farmacotherapeutische groep van adrenergica in combinatie met anticholinergica (R03AL).

Voor toetsing van de onderlinge vervangbaarheid van umeclidinium/vilanterol komt het combinatiepreparaat indacaterol/glycopyrronium in aanmerking, dat eveneens een bèta-agonist in combinatie met een anticholinergicum bevat. Indacaterol/glycopyrronium (Ultibro Breezhaler®) is in het GVS opgenomen in cluster YR03ALAIDCV,

2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

2.1.1 *Gelijksoortig indicatiegebied*

Het middel dat is opgenomen in het GVS cluster adrenergica in combinatie met anticholinergica indacaterol/glycopyrronium is, evenals umeclidinium/vilanterol, geïndiceerd voor de hoofdindicatie bronchusverwijdende onderhoudsbehandeling ter verlichting van symptomen bij volwassen patiënten met een chronische obstructieve longziekte (COPD).

Conclusie: Er is sprake van een gelijksoortig indicatiegebied.

2.1.2 *Gelijke toedieningsweg*

Indacaterol/glycopyrronium wordt toegediend door middel van poederinhalatie. Ook umeclidinium/vilanterol kent deze toedieningsweg.

Conclusie: er is sprake van gelijke toedieningsweg.

2.1.3 *Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie*

Indacaterol/glycopyrronium en umeclidinium/vilanterol zijn beide geregistreerd en bestemd voor (onderhoudsbehandeling van) volwassen patiënten met COPD.

Conclusie: De genoemde geneesmiddelen zijn bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie.

2.1.4 *Klinische relevante verschillen in eigenschappen*

De weging van het criterium klinisch relevante verschillen in eigenschappen berust met name op een beoordeling van de gunstige en ongunstige effecten van umeclidinium/vilanterol ten opzichte van het reeds beschikbare combinatiepreparaat. Verschillen in de toepasbaarheid en het gebruiksgemak worden wel in de weging meegenomen maar hebben alleen een doorslaggevende rol indien dit tot een klinisch relevante verandering in (on)gunstige effecten leidt.

Gunstige effecten

De effectiviteit van umeclidinium/vilanterol is niet in fase III onderzoek rechtstreeks vergeleken met die van andere combinaties van langwerkende luchtwegverwijders. Daarom moet deze relevante vergelijking worden gebaseerd op een indirecte vergelijking van bovenstaande fase III studies met umeclidinium/vilanterol ten opzichte van studies met andere combinaties.

De resultaten op de primaire uitkomstmaat dal-FEV1 lieten zien dat zowel umeclidinium/vilanterol 62,5/25 mcg als indacaterol/glycopyrronium 110/54 mcg in vergelijking met tiotropium 18 mcg leidden tot statistisch significante verbeteringen ten opzichte van de uitgangswaarde. De effectiviteit van umeclidinium/vilanterol 55/22 mcg ten opzichte van indacaterol/glycopyrronium op de longfunctie, met name dal-FEV1 waarden na 24-26 weken, was vergelijkbaar. In het Farmacotherapeutisch rapport worden de belangrijkste resultaten uit de studies met umeclidinium/vilanterol 62,5/25 mcg en de genoemde andere langwerkende bronchusverwijders beschreven.

Dus de gunstige effecten van umeclidinium/vilanterol komen overeen met die van indacaterol/glycopyrronium.

Ongunstige effecten

Het bijwerkingenprofiel van umeclidinium/vilanterol komt overeen met dat van indacaterol/glycopyrronium en bestaat vooral uit de kenmerkende anticholinerge en bèta-adrenerge symptomen gerelateerd aan de individuele bestanddelen van de combinatie.

De ongunstige effecten van umeclidinium/vilanterol komen overeen met die van indacaterol/glycopyrronium.

Ervaring

Umeclidinium/vilanterol en indacaterol/glycopyrronium zijn beide in het afgelopen jaar geregistreerd.

De ervaring van umeclidinium/vilanterol komt overeen met die van indacaterol/glycopyrronium.

Toepasbaarheid

De toepasbaarheid van indacaterol/glycopyrronium is vergelijkbaar met die van umeclidinium/vilanterol zoals toegelicht in het Farmacotherapeutisch rapport.

Gebruiksgemak

Op basis van dezelfde toedieningswijze en toedieningsfrequentie van umeclidinium/vilanterol en indacaterol/glycopyrronium luidt de conclusie dat het gebruiksgemak van beide geneesmiddelen hetzelfde is.

Conclusie: Geconcludeerd kan worden dat er geen klinisch relevante verschillen in eigenschappen zijn tussen umeclidinium/vilanterol en indacaterol/glycopyrronium.

2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Umeclidinium/vilanterol (Anoro®) is onderling vervangbaar met het andere combinatiepreparaat in het GVS (Y) cluster adrenergica in combinatie met anticholinergica, waarin opgenomen: indacaterol/glycopyrronium (Ultibro Breezhaler®).

2.3 Standaarddosering

Er is geen DDD vastgesteld voor umeclidinium/vilanterol. De aanbevolen en tevens maximale dosering zoals vermeld in de registratietekst SmPC van Anoro® is één inhalatie Anoro 55/22 mcg eenmaal daags (als onderhoudsbehandeling). De standaarddosering van umeclidinium/vilanterol kan daarmee worden gesteld op 1 inhalatiedosis van 55/22 mcg per dag.

2.4 Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Op basis van de criteria van onderlinge vervangbaarheid kan umeclidinium/vilanterol als onderling vervangbaar met het combinatiepreparaat indacaterol/glycopyrronium worden beschouwd, dat eveneens een bèta-agonist in combinatie met een anticholinergicum bevat.

3 Conclusie plaatsing in GVS

Op basis van de criteria van onderlinge vervangbaarheid kan umeclidinium/vilanterol (Anoro®) als onderling vervangbaar met het combinatiepreparaat indacaterol/glycopyrronium (Ultibro Breezhaler®) worden beschouwd, dat eveneens een bèta-agonist in combinatie met een anticholinergicum bevat. De standaarddosis van umeclidinium/vilanterol kan worden gesteld op 1 inhalatiedosis van 55/22 mcg per dag.

Deze tekst is door de Commissie Geneesmiddelen vastgesteld in haar vergadering van 22 september 2014.

4 Literatuur

Zie literatuurlijst in het Farmacotherapeutisch rapport.

Farmacotherapeutisch rapport umeclidinium/vilanterol Anoro® bij de behandeling van COPD

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor
opname in het Geneesmiddelenvergoedingsstelsel (GVS)

Datum 22 september 2014
Status Definitief

Colofon

Volgnummer	2014093941
Contactpersoon	Martin van der Graaff +31 (0)20 797 88 92
Afdeling	Zorg

Inhoud

Colofon 2

Samenvatting 5

1 Inleiding 7

- 1.1 Achtergrond 7
- 1.2 Vraagstelling literatuuronderzoek 9

2 Zoekstrategie & selectie van geschikte studies 11

- 2.1 Zoekstrategie 11
- 2.2 Databases & websites 11
- 2.3 Selectiecriteria 11

3 Resultaten 13

- 3.1 Resultaten literatuursearch 13
- 3.2 Gunstige effecten 13
- 3.3 Ongunstige effecten 17
- 3.4 Ervaring 19
- 3.5 Toepasbaarheid 19
- 3.6 Gebruiksgemak 21
- 3.7 Eindconclusie therapeutische waarde 21

4 Voorlopig advies Farmacotherapeutisch Kompas 23

- 4.1 Voorlopig advies Farmacotherapeutisch Kompas 23

5 Literatuur 25

Bijlage 1: Overzicht geïnccludeerde studies 26

Bijlage 2: Overzicht geëxcludeerde studies 29

Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden 30

Bijlage 4: Gunstige effecten van umeclidinium/vilanterol bij patiënten met COPD 31

Bijlage 5: Ongunstige effecten van umeclidinium/vilanterol bij patiënten met COPD 33

Samenvatting

Inleiding

Therapeutische waarde

De inhoudelijke beoordeling van de therapeutische waarde van umeclidinium/vilanterol door Zorginstituut Nederland is in dit farmacotherapeutisch rapport beschreven. Het Zorginstituut heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

Er is enig bewijs dat umeclidinium/vilanterol superieure effectiviteit heeft ten opzichte van tiotropium monotherapie. Umeclidinium/vilanterol is indirect vergeleken met een combinatie van een anticholinergicum met een bèta-2-agonist (indacaterol/glycopyrronium) op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. De deelconclusies van deze criteria zijn hieronder opgenomen.

Zorginstituut Nederland is tot de volgende eindconclusie gekomen: bij de behandeling van COPD heeft umeclidinium/vilanterol een therapeutische gelijke waarde ten opzichte van indacaterol/glycopyrronium.

De beoordeling van de criteria voor onderlinge vervangbaarheid, met daarin het advies van Zorginstituut Nederland aan de minister van VWS ten aanzien van opname in het GVS, is beschreven in het GVS-rapport van umeclidinium/vilanterol.

De inhoudelijke bespreking is afgerond op 22 september 2014.

1 Inleiding

1.1 Achtergrond

1.1.1 *Pathofysiologie aandoening*

Chronisch Obstructieve Longziekte (Chronic Obstructive Pulmonary Disease; COPD) is een aandoening die wordt gekarakteriseerd door een niet volledig reversibele luchtwegobstructie. Deze is in het algemeen progressief en wordt veroorzaakt door een abnormale ontstekingsreactie van de longen op schadelijke deeltjes of gassen.¹ Roken is veruit de belangrijkste risicofactor voor het ontstaan van COPD.^{2,3}

1.1.2 *Symptomen*

Symptomen van COPD zijn kortademigheid, chronische hoest, chronische sputumproductie, een progressieve bronchusvernauwing en hyperinflatie met een verminderde longfunctie.⁴ Episodes van acute verergering van deze symptomen, afwijkend van de dagelijkse variatie, worden exacerbaties genoemd.

1.1.3 *Incidentie / Prevalentie*

Volgens cijfers van het Landelijk Informatie Netwerk Huisartsen (LINH) / NIVEL bedroeg in 2011 de incidentie van COPD in de huisartsenpraktijk 3 per 1.000 patiënten per jaar.⁵ De absolute prevalentie van COPD in Nederland, gebaseerd op het aantal gediagnosticeerde patiënten door de huisarts, bedroeg in 2011 361.800 patiënten.⁶

1.1.4 *Ernst*

COPD is een progressieve aandoening met continue achteruitgang van de longfunctie, fibrose, luchtwegremodellering en vernauwing van de kleine luchtwegen, verlies van elasticiteit en alveolaire destructie. Naarmate het ziekteverloop ernstiger wordt treedt kortademigheid in rust op met vermoeidheid, depressie en verlies van kwaliteit van leven. De ernst wordt ingedeeld volgens de zg. GOLD-classificatie op basis van de één-secondewaarde (FEV₁, forced expiratory volume in 1 second) (een maat voor luchtwegobstructie) (GOLD I t/m IV).¹ De nieuwste indeling (GOLD A,B,C en D) is nog niet in de landelijke richtlijnen opgenomen. In Nederland is COPD doodsoorzaak nummer 4 bij mannen en nummer 8 bij vrouwen. Door de aanwezigheid van comorbiditeit (o.a. cardiovasculaire ziekten, longkanker) hoeft COPD niet altijd de primaire doodsoorzaak te zijn.³

1.1.5 *Standaardbehandeling / Vergelijkende behandeling*

Na adviezen over stoppen met roken en o.a. bewegen begint medicamenteuze therapie met een kortwerkende luchtwegverwijder (een anticholinergicum zoals ipratropium of een bèta-2-agonist zoals salbutamol of terbutaline).^{3,4} Bij niet behalen van behandelingsdoelen (aanhoudende dyspneu, exacerbaties) bij patiënten met matig-ernstig COPD (GOLD II-IV) wordt overgestapt op één onderhoudsbehandeling met een van de volgende langwerkende luchtwegverwijders (de meeste in meta-analyses geïncludeerde onderzoeken zijn verricht bij patiënten met ernstig COPD (GOLD III t/m IV):

- een anticholinergicum (tiotropium)
- een bèta-2-agonist (salmeterol of formoterol).

Zo nodig kunnen beide soorten middelen worden gecombineerd.³ De effecten worden doorgaans gemeten met longfunctieparameters zoals de FEV₁- en FVC-waarden: 'Forced Expiratory Volume in one second' en Functionele Vitale Capaciteit (zie verder onder 1.2.3 Uitkomstmaten). In één onderzoek bij patiënten met ernstig

COPD werd met de combinatie tiotropium /formoterol een grotere verbetering van de FEV1 en FVC gevonden dan met tiotropium alleen.⁷ Ook met het combinatiepreparaat indacaterol/glycopyrronium is ten opzichte van indacaterol/placebo een significante verbetering van het behandelingseffect, gemeten met dal-FEV1waarden, gezien.⁸ In een ander dubbelblind gerandomiseerd placebogecontroleerd onderzoek (n=449, één jaar, FEV1~39% van normaal) kreeg ruim 60% van de deelnemers één of meer exacerbaties. Er was, op het eindpunt exacerbaties, geen significant verschil tussen de groepen met tiotropium versus tiotropium+salmeterol versus tiotropium+salmeterol+fluticason.⁹ Er waren geen significante verschillen in secundaire uitkomstmaten tussen de groepen met tiotropium en tiotropium+salmeterol. Onderzoek naar het effect van de combinatie tiotropium en langwerkende bèta-2-sympaticomimetica bij patiënten met matig ernstige COPD is niet gevonden.

Recent is een vaste combinatie van het langwerkend bèta-2-sympaticomimeticum indacaterol met het langwerkende anticholinergicum glycopyrronium (indacaterol/glycopyrronium, Ultibro®) geregistreerd "als onderhoudstherapie voor bronchodilatatie om symptomen te verlichten bij volwassen patiënten met chronisch obstructieve longziekte (COPD)".¹⁰ Dit middel is in het GVS opgenomen in een eigenstandig cluster onder clusternummer YR03ALAI DCV.

Indacaterol/glycopyrronium wordt volgens opgave van de fabrikant door 0,2% van de patiënten met COPD gebruikt. Indacaterol/glycopyrronium is echter nog maar recent geregistreerd en voor een reële inschatting van het aantal gebruikers is het nog te vroeg.

Als patiënten niet uitkomen (frequente exacerbaties) met een langwerkend anticholinergicum en/of een langwerkend bèta-2-sympaticomimeticum dan wordt behandeling met inhalatiecorticosteroiden (o.a. fluticason) overwogen. Dit betreft doorgaans patiënten met ernstig of zeer ernstig COPD. Onderhoudsbehandeling met een inhalatiecorticosteroid wordt altijd gecombineerd met een langwerkend bèta-2-sympaticomimeticum.

Uit het bovenstaande blijkt dat de vaste combinatie van umeclidinium (een langwerkend anticholinergicum/muscarinereceptorantagonist/LAMA) met vilanterol (een langwerkend bèta-2-sympaticomimeticum/bèta-2-adrenerge agonist/LABA) (Anoro®) vergeleken dient te worden met een combinatie van langwerkend anticholinergicum (zoals tiotropium) en een langwerkend bèta-2-sympaticomimeticum (meestal salmeterol of formoterol). De recent geregistreerde combinatie indacaterol/glycopyrronium (Ultibro®) wordt momenteel weinig gebruikt, maar het is onduidelijk of dit in de toekomst zo blijft en indacaterol/glycopyrronium is de enige beschikbare vaste combinatie van langwerkende luchtwegverwijders. Om die redenen is vergelijking tussen umeclidinium/vilanterol en indacaterol/glycopyrronium het meest relevant, naast vergelijking met andere combinaties langwerkende bronchusverwijders en met tiotropium monotherapie.

1.1.6 *Umeclidinium/vilanterol (Anoro®) poeder voor inhalatie*

1.1.6.1 Geregistreerde indicatie

"Anoro is geïndiceerd als bronchusverwijdende onderhoudsbehandeling ter verlichting van symptomen bij volwassen patiënten met chronische obstructieve longziekte (COPD)."

1.1.6.2 Dosering

één inhalatie Anoro 55/22 microgram eenmaal daags (afgegeven hoeveelheid van de nominale sterkte 62,5/25 mcg).

- 1.1.6.3 **Werkingsmechanisme**
Umeclidinium/vilanterol is een combinatie van een geïnhaleerde langwerkende muscarinereceptorantagonist (anticholinergicum) met een langwerkende bèta-2-adrenerge agonist (LAMA/LABA).
- 1.1.6.4 **Bijzonderheden**
Binnen de CHMP namen twee leden een afwijkende stelling in over de aanbeveling voor marktautorisatie, om de volgende redenen: 'Het bewijs voor deze nieuwe vastedosiscombinatie is niet definitief. Een klinisch relevant effect op dal-FEV1 waarden is niet aangetoond als de combinatie wordt vergeleken met umeclidinium alleen. Dit kan betekenen dat de geselecteerde dosis vilanterol inadequaaf is. Daarom is de klinische relevantie van het toevoegen van vilanterol aan de combinatie voor de longfunctie niet gerechtvaardigd. Conflicterende uitkomsten zijn verkregen voor symptomatische uitkomsten. Er is beperkte korte-termijn informatie over de impact van de combinatie op exacerbaties aangezien daarover geen specifieke studies zijn uitgevoerd. Het algehele bewijs over de lange-termijn veiligheid is onvoldoende, overwegende dat geen van de mono-componenten momenteel op de markt is.'

1.2 **Vraagstelling literatuuronderzoek**

- 1.2.1 *Vraagstelling*
Wat is de therapeutische waarde van umeclidinium/vilanterol (Anoro®) bij COPD vergeleken met een langwerkend anticholinergicum (tiotropium) gecombineerd met een beta-2-sympathico-mimeticum?
- 1.2.2 *Patiëntenpopulatie*
De voorgestelde plaats in de behandeling van COPD volgens de fabrikant is 'een plek nadat behandeling met alleen kortwerkende bronchusverwijders onvoldoende effectief is.' Volgens de NHG-standaard komt dit neer op patiënten met matig- tot zeer ernstig COPD (GOLD II-IV) met aanhoudende klachten van dyspneu en/of exacerbaties tijdens behandeling met kortwerkende luchtwegverwijders.
- 1.2.3 *Relevante uitkomstmaten*
In de 'Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD)' van EMA uit 2012 worden veranderingen in spirometrische waarden aanbevolen als relevant onderdeel van het effect van een nieuwe therapie in de behandeling van patiënten met COPD.¹¹ Dalwaarden in de FEV1 (Forced Expiratory Volume in 1 seconde, uitgedrukt in liter L) zijn de meest gebruikelijke maat voor luchtwegobstructie. Als dal-FEV1 de primaire uitkomstmaat is, dan is pre-luchtwegverwijder FEV1 meestal de beste referentiewaarde bij het ontwikkelen van een nieuw product voor onderhoudsbehandeling. Seriële metingen worden aanbevolen. Andere maten voor de longfunctie zijn o.a. de IC (inspiratoire capaciteit), FRC (functionele residuale capaciteit) RC/TLC (residuale volume/totale longcapaciteit), FVC ('forced vital capacity'). Sommige van deze maten zijn sterker gecorreleerd met symptomen en inspanningstolerantie dan de FEV1.

Een verbetering in FEV1 van 100 à 140 ml is door de American Thoracic Society/European Respiratory Society voorgesteld als 'minimaal klinisch belangrijk verschil' (MCID) in longfunctie; terwijl de FDA een verandering van minder dan 3% van de uitgangswaarde als niet-relevant beschouwen.¹² Een verbetering in FEV1 van 100 ml is voorgesteld als klinisch relevant verschil op basis van associatie met eindpunten als exacerbaties, perceptie van dyspneu en afname in longfunctie.

Een toename in FEV1 is echter niet gecorreleerd met een toename in overleving.^{13,14}

De frequentie van matige en ernstige exacerbaties is een klinisch relevant eindpunt dat is gecorreleerd met morbiditeit en mortaliteit en gebruik van zorgvoorzieningen.⁹ In de klinische onderzoeken was een exacerbatie als volgt gedefinieerd: een acute verergering van COPD-symptomen, waarvoor het gebruik van enig andere behandeling (o.a. antibiotica, systemische corticosteroiden, opname in ziekenhuis) naast de studiemedicatie of het (al dan niet aanvullend) gebruik van salbutamol nodig was.

Voor dyspneu zijn relevante symptoomscores de gemodificeerde Medical Research Council (mMRC) Dyspneu score, de Baseline and Transition Dyspnea Indices (BDI en TDI) die door de arts zijn ingevuld, en de dyspneu-component van de CRQ (De Chronic Respiratory Questionnaire door de patiënt ingevulde subschaal). De BDI/TDI is een gevalideerd instrument om de impact te meten van dyspneu op drie domeinen: functionele beperking, omvang van de taak, en omvang van de inspanning.

Inspanningstolerantie (Exercise Endurance Time, EET) maat van de beperkingen in het dagelijks leven kan worden gemeten met de zg. Shuttle-Walk-Endurance-Test (SWET). Deze test is eenvoudiger en reproduceerbaarder dan de 6-minuten looptest maar is hiermee wel gecorreleerd. De uitkomsten zijn gecorreleerd met zuurstofopname in een tredmolentest ($r=0,81$).¹⁵ Bij de SWET wordt patiënt gevraagd om een zo groot mogelijke afstand wandelend af te leggen zonder kortademig te worden. Eén auteur stelt voor om een verbetering van 45 tot 85 seconden ten opzichte van een vorige meting als klinisch relevant te beschouwen.¹¹ De St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) is een ziekte-specifieke schaal voor kwaliteit van leven. Een gemiddelde verandering van ≥ 4 punten wordt beschouwd als een klinisch relevante verbetering.¹²

1.2.4 *Relevante follow-up duur*

Behandeling met luchtwegverwijders is gericht op symptomatische verbetering maar resulteert op zichzelf niet in een vertraging van het uiteindelijke beloop van de longfunctie of op de overleving. De EMA richtlijn acht een studieduur van 12 tot 24 weken voldoende om een effect op longfunctieparameters aan te tonen in 'confirmatory' (fase III) onderzoeken. Het aantonen van reductie van exacerbaties vereist een studieduur van tenminste een jaar.⁹

1.2.5 *Vereiste methodologische studiekenmerken*

De selectie van patiënten in de fase III studies was telkens poliklinische patiënten met klinische voorgeschiedenis van COPD overeenkomstig de definities van de American Thoracic Society/European Respiratory Society, leeftijd ≥ 40 jaar, post-bronchusverwijding FEV1/FVC ratio $< 0,7$ en een gemodificeerde Medical Research Council (mMRC) Dyspneu score van ≥ 2 bij eerste bezoek. Patiënten mochten tijdens de klinische studie gebruik (blijven) maken van inhalatiecorticosteroiden. De trials zijn gerandomiseerd en geblindeerd voor studiemedicatie en/of placebo uitgevoerd. Telkens is de vaste dosiscombinatie vergeleken met de afzonderlijke componenten en met placebo of een actieve controle-arm.

2 Zoekstrategie & selectie van geschikte studies

2.1 Zoekstrategie

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SPC) van het registratiedossier en het European Public Assessment Report (EPAR) van de European Medicines Agency (EMA). Tevens is er een literatuursearch verricht met de zoektermen: Anoro, umeclidinium, vilanterol, chronic obstructive pulmonary disease, tiotropium. Ook zijn referentielijsten van artikelen en richtlijnen doorzocht.

2.2 Databases & websites

De literatuursearch is doorgevoerd in Medline, EMBASE, en de Cochrane Library voor de periode van 23-7-2014 tot 6-8-2014.

De websites van de volgende organisaties zijn gescreend betreffende uitgebrachte standpunten en richtlijnen omtrent COPD bij volwassenen: Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG), Nederlandse Vereniging van Artsen Longziekten en Tuberculose (NVALT), Nederlandse Internisten Vereniging (NIV), Nederlandse Patiënten- en Consumenten Federatie (NPCF) en het Britse National Institute for Clinical Excellence (NICE).

2.3 Selectiecriteria

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen of richtlijnen niet op basis van de abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen of richtlijnen bekeken.

De volgende in- en exclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen en richtlijnen: behandeling van volwassen patiënten met COPD, fase III gerandomiseerde studies met umeclidinium/vilanterol en placebo of relevante comparator zoals omschreven bij 'vergelijkende behandeling'.

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

Er zijn 2 studies^{6,7} en 1 richtlijn¹⁴ geïnccludeerd op basis van de literatuursearch naast de fase III studies en richtlijnen die al in het dossier aanwezig waren. De kenmerken van de geselecteerde studies zijn weergegeven in bijlage 1. De geëxcludeerde studies zijn weergegeven in bijlage 2. De geïnccludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in bijlage 3.

Op basis van de geïnccludeerde bronnen is de therapeutische waarde beoordeeld op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

3.2 Gunstige effecten

3.2.1 Evidentie

De effectiviteit van umeclidinium/vilanterol is niet in fase III onderzoek rechtstreeks vergeleken met die van andere combinaties van langwerkende luchtwegverwijders. Daarom moet deze relevante vergelijking worden gebaseerd op een indirecte vergelijking van bovenstaande fase III studies met umeclidinium/vilanterol ten opzichte van studies met andere combinaties (paragraaf 3.2.1.1).

Umeclidinium/vilanterol is in een uitgebreid ontwikkelingsprogramma vergeleken met actieve controlebehandeling, nl. tiotropium (paragraaf 3.2.2.2), met placebo (paragraaf 3.2.2.3) en (deels in dezelfde studies) met de afzonderlijke componenten. De vraag of een combinatiepreparaat iets toevoegt aan de afzonderlijke componenten is vooral van belang in het kader van markttoelating. Voor de therapeutische waarde van dit combinatiepreparaat in de Nederlandse praktijk is namelijk primair de vergelijking met het andere geregistreerde combinatiepreparaat van belang (paragraaf 3.2.1.1). De vergelijkingen met umeclidinium/vilanterol ten opzichte van tiotropium en placebo zijn daarom minder uitgebreid beschreven.

3.2.1.1 Umeclidinium/vilanterol ten opzichte van bestaande combinaties van langwerkende bronchusverwijders (indirecte vergelijking)

A: indacaterol en glycopyrronium

In het gerandomiseerde dubbelblinde placebo-gecontroleerde onderzoek van Bateman et al., 2013 en in het EPAR van Ultibro Breezhaler is de effectiviteit van de vaste-dosis combinatie indacaterol 110 mcg/glycopyrronium 54 mcg onderzocht ten opzichte van de afzonderlijke componenten, tiotropium en placebo.¹⁶ De resultaten van Bateman et al., verkregen uit de directe vergelijking van indacaterol/glycopyrronium met tiotropium, worden indirect vergeleken met die met umeclidinium/vilanterol. Hiervoor is gekeken naar de resultaten van studie ZEP117115. In studie ZEP117115 zijn in totaal 905 COPD-patiënten geïnccludeerd en 1:1 gerandomiseerd naar umeclidinium/vilanterol 62,5/25 mcg en tiotropium 18 mcg (zie Bijlage 1 voor studiekarakteristieken). De studies DB2113374 en DB2113360 lenen zich minder voor deze indirecte kwalitatieve vergelijking, vanwege het feit dat in deze onderzoeken meerdere behandelarmen zijn onderzocht.

Tabel 4.1 in Bijlage 4 toont de belangrijkste resultaten uit de studies met umeclidinium/vilanterol 62,5/25 mcg en de genoemde andere langwerkende

bronchusverwijders.

De resultaten op de primaire uitkomstmaat dal-FEV1 lieten zien dat zowel umeclidinium/vilanterol 62,5/25 mcg als indacaterol/glycopyrronium 110/54 mcg in vergelijking met tiotropium 18 mcg leidden tot vergelijkbare statistisch significante verbeteringen ten opzichte van de uitgangswaarde in longfunctie en kwaliteit van leven.

B: tiotropium plus formoterol

In een gerandomiseerde enkelblind placebogecontroleerd 'cross-over' onderzoek⁶ bij 95 patiënten die voldeden aan de criteria voor COPD van de American Thoracic Society werd behandeling met tiotropium+placebo vergeleken met placebo alleen ('cross-over' arm A), de combinatie tiotropium+formoterol met placebo ('cross-over' arm B), en tiotropium+formoterol met formoterol alleen ('cross-over' arm C). De toename in dal-FEV1 ten opzichte van de uitgangswaarde die bereikt werd met tiotropium+formoterol kan als min of meer vergelijkbaar beschouwd worden aan de toename met umeclidinium/vilanterol 62,5/25 mcg in studie ZEP117115 (resp. 0,128 L en 0,2 L). Ook de studies DB2113374 en DB2113360 lieten verschillen zien van 0,2 L of meer zien ten opzichte van de uitgangswaarde.

De studies verschilden onder andere in studie-opzet ('cross-over' vs. parallele groepen en 2 weken behandeling vs. 26 weken behandeling). Ook de absolute hoogte van de uitgangswaarde kwam niet overeen (1,05 L in het onderzoek van Van Noord et al. 1,45 L in ZEP117115). Voorts was in het (kleinere, kortdurende) onderzoek van Van Noord et al het verschil in dal-FEV1-waarden ten opzichte van de uitgangswaarde noch met tiotropium+formoterol noch met tiotropium+placebo statistisch significant, in ZEP117115 met umeclidinium/vilanterol wel.

C: tiotropium plus salmeterol

In een gerandomiseerd dubbelblind placebogecontroleerd onderzoek bij 449 patiënten met matige of ernstige COPD is behandeling gedurende 1 jaar met tiotropium +placebo vergeleken met tiotropium+salmeterol en met tiotropium+fluticason+salmeterol.⁷ In dit onderzoek werden met de combinatie tiotropium+salmeterol geen significante verschillen gevonden in het aantal patiënten met exacerbaties, ten opzichte van tiotropium+placebo (tabel 4.1). Opgemerkt moet worden dat het aan patiënten dat de hele studie afmaakte gedurende 1 jaar, gering was (minder dan 60%). Dit betekent een aanzienlijke methodologische beperking van dit onderzoek.

3.2.1.2 Umeclidinium/vilanterol ten opzichte van tiotropium

In twee fase III studies met identieke opzet is umeclidinium/vilanterol vergeleken met tiotropium als actieve controle met longfunctieparameters als belangrijkste eindpunten (studies DB2113374 en DB2113360, die samen in een artikel zijn gepubliceerd¹⁷). In de bij paragraaf 3.2.1.1 al genoemde ondersteunende studie met 'double dummy' opzet ZEP117115 is umeclidinium/vilanterol vergeleken met tiotropium, toegediend met een andere inhalator (Handihaler).

De resultaten van de studies DB2113374, DB2113360 en ZEP117115 zijn samengevat in tabel 4.2 in Bijlage 4. In studie DB2113374 werd met umeclidinium/vilanterol een significante verbetering van de longfunctie ten opzichte van tiotropium gezien. Vanwege correctie voor multipel statistisch testen (in een hiërarchisch statistisch model) moest deze uitkomst echter worden opgevat als 'hypothese-genererend'. Ook in studie DB2113360 is een significant effectverschil gezien, dat echter net niet binnen de (arbitraire) definitie van 'minimaal klinisch belangrijk verschil' (MCID).¹¹

In de studies DB211374 en DB2113360 zijn geen significante effecten gevonden op kwaliteit van leven of op het aantal (%) patiënten met een exacerbatie tijdens de behandeling ten opzichte van tiotropium (tabel 4.2 in Bijlage 4).

Alleen in studie ZEP117115 werd een significant verschil in verbetering van dal-FEV1 gevonden dat de (arbitraire) drempel voor klinische relevantie overschreed, maar het is onbekend in hoeverre dit effectverschil is beïnvloed door het gebruik van een ander inhalatortoestel (Handihaler) in de referentie-arm. Ook werd een significant verschil in verbetering van kwaliteit van leven, gemeten met de SGRQ, ten opzichte van tiotropium gevonden. Met een omvang van 2,1 punten (zie tabel 4.2 in Bijlage 4) voldeed dit echter niet aan de vooraf gestelde grens¹¹ van 4 punten voor klinische relevantie.

3.2.1.3 Umeclidinium/vilanterol ten opzichte van de afzonderlijke componenten en placebo

In twee placebogecontroleerde fase III studies met identieke opzet is effectiviteit van umeclidinium/vilanterol onderzocht op eindpunten t.a.v. de longfunctie (Donohue et al 2013/DB2113373, n=1.532, en Celli et al 2014/ DB2113361, n=1.489). In twee andere studies met identieke (cross-over) opzet werd voorts de inspanningstolerantie met umeclidinium/vilanterol, de afzonderlijke componenten en placebo onderzocht (DB2114417 en DB2114418). De belangrijkste resultaten van deze studies worden samengevat in tabel 4.3 in Bijlage 4.

Donohue et al 2013/DB2113373. Significante verbeteringen in spirometrische waarden (dal-FEV1 en FVC) zijn waargenomen bij patiënten met umeclidinium/vilanterol 62,5/25 mcg, umeclidinium 62,5 mcg en vilanterol 25 mcg, ten opzichte van placebo en ten opzichte van de afzonderlijke componenten. Daarnaast zijn met umeclidinium/vilanterol 62,5/25 mcg en de afzonderlijke componenten significante effecten op de dyspneu symptoomscore TDI (secundair eindpunt) gezien ten opzichte van placebo en ook een groter percentage patiënten met een verbetering op de SGRQ totaal score voor kwaliteit van leven van minimaal 4 punten.

Celli et al 2014/ DB2113361. Ook in dit onderzoek zijn significante verbeteringen op spirometrische uitkomsten en op de TDI symptoomscore gezien met de combinatie umeclidinium/vilanterol versus placebo. Voorts was het gebruik van 'rescue' medicatie (in dit onderzoek albuterol) significant verbeterd met umeclidinium/vilanterol versus placebo (-1,5 puffs/dag [-1,9 - -1,0], p<0,001).

In de onderzoeken DB2114417 en DB2114418 resulteerde

behandeling met umeclidinium/ vilanterol 62,5/25 mcg versus placebo in een statistisch significante verbetering van 69,4 seconden [24,5 - 114,4] op de EET. Deze verbetering overschreed de arbitraire grens¹¹ van 45-85 seconden voor klinisch relevante verbetering in de EET (SWET) test. Ook wanneer alléén de monocomponenten umeclidinium 62,5 mcg en vilanterol 25 mcg werden vergeleken met placebo, werd een significante verbetering in de inspanningstolerantie gezien.

3.2.2 *Discussie*

Ten opzichte van het enige andere geregistreerde combinatiepreparaat van langwerkende bronchusverwijders, indacaterol/glycopyrronium, laat umeclidinium/vilanterol 62,5/25 mcg (equivalent met afgegeven dosis 55/22 mcg) een vergelijkbare effectiviteit zien op de belangrijkste longfunctieparameter (dal-FEV1 waarden) en kwaliteit van leven (SGRQ) na 26 weken. In de vier-armige registratiestudie van indacaterol/glycopyrronium werden tevens significante verschillen in dal-FEV1 waarden met deze combinatie versus de afzonderlijke

componenten indacaterol en glycopyrronium en ook versus de actieve controle-arm tiotropium 18 mcg beschreven. De belangrijkste patiëntkarakteristieken en de follow-up duur kwamen overeen zodat een indirecte vergelijking mogelijk is. Gezien de vergelijkbare grootte en richting van de gevonden effectverschillen bij behandeling met umeclidinium/vilanterol 62,5/25 mcg dan wel indacaterol/glycopyrronium 110/54 mcg, kan uit deze indirecte vergelijking een vergelijkbare effectiviteit worden afgeleid. Daarbij moet dan wel de aanname worden gedaan dat de toename in dal-FEV1 waarden in het (ondersteunende) onderzoek ZEP17115 van gemiddeld 112 ml ten opzichte van tiotropium over 26 weken representatief is voor het effect dat in de praktijk met de combinatie umeclidinium/vilanterol in de geregistreerde sterkte kan worden verwacht. Het feit dat in de fase III studies DB2113374 en DB2113360 een wat sterkere verbetering van de dal-FEV1 waarden is gezien (resp. 208 en 211 ml over 24 weken ten opzichte van de uitgangswaarde) die ook overeen komt met de gevonden effecten in het onderzoek van Bateman et al., geeft steun aan die aanname.

De toename in dal-FEV1 waarden met umeclidinium/vilanterol lijkt in omvang ook vergelijkbaar met toenames die gezien zijn met de combinatie tiotropium/formoterol in de kortdurende (2 weken) cross-over studie van Van Noord et al.⁶ en met tiotropium/salmeterol in de éénjarige studie van Aaron et al.⁷. Deze studies zijn echter vanwege verschillen in studie-opzet (Van Noord et al: n=95, cross-over design,) en het grote aantal uitvallers (Aaron et al) niet goed te vergelijken met de parallelle-groepen -studies met umeclidinium/vilanterol, die ook veel omvangrijker waren. De belangrijkste conclusie moet daarom beperkt blijven tot de eerder genoemde vergelijking, namelijk dat de effectiviteit van de geregistreerde combinatie umeclidinium/vilanterol op basis van indirecte vergelijking overeenkomt met die van indacaterol/glycopyrronium.

Ten opzichte van tiotropium 18 mcg monotherapie is er enig bewijs voor (superieure) effectiviteit van umeclidinium/vilanterol 62,5/25 mcg. De resultaten zoals die in tabel 4.2 zijn samengevat lopen echter uiteen en het verschil in dal-FEV1waarden overschrijdt slechts in één van drie onderzoeken de (arbitraire) grenswaarde. De CHMP verklaart dit uit de sterk variabele effectiviteit van tiotropium 18 mcg, terwijl de effecten van umeclidinium/vilanterol veel minder variabel waren (zie EPAR pag. 257/308 en tabel 4.2). Voorts is niet duidelijk wat de invloed van het alternatieve inhalatieapparaat op de resultaten is geweest. In de fase III studies DB2113374 en DB2113360 zijn gunstige effecten op longfunctieparameters (o.a. dal-FEV1, dal-FVC), symptoomscores en kwaliteit van leven gezien ten opzichte van tiotropium. Echter gezien de gekozen procedure voor correctie voor multipel testen, nl. een hiërarchisch statistisch model voor deze meer-armige trials, moesten de gevonden effecten als 'beschrijvend en hypothesegenererend', dus niet hypothese toetsend worden beschouwd (o.a. EPAR pagina 214/308 bij 'Notes').

Van belang zijn voorts gunstige effecten met umeclidinium/vilanterol op de secundaire eindpunten en de kwaliteit van leven (SGRQ vragenlijst). Op kwaliteit van leven is alleen in de ondersteunende studie ZEP 117115 een significant verschil aangetoond, dat echter niet de (arbitraire) vooraf gedefinieerde afkapwaarde van 4 punten haalde. Het is op basis van dergelijke resultaten mogelijk om zelfs de meerwaarde van dit combinatiepreparaat boven monotherapie ter discussie te stellen. In dat verband is van belang dat twee leden van de CHMP een afwijkende positie innamen met betrekking tot de effectiviteit van de combinatie versus de afzonderlijke componenten (zie 1.1.6.4 Bijzonderheden van dit rapport). Wel is de effectiviteit van umeclidinium/vilanterol 62,5/25 mcg en van de afzonderlijke componenten ten opzichte van placebo voldoende aangetoond. Ten opzichte van

tiotropium en placebo is ook een effect op het secundaire eindpunt gebruik van 'rescue' medicatie aangetoond. De CHMP achtte voldoende aangetoond dat voor umeclidinium/vilanterol in de geregistreerde sterkte een grotere effectiviteit is aangetoond dan voor de afzonderlijke componenten.

De plaats die umeclidinium/vilanterol in het therapeutisch arsenaal moet innemen is op basis van het beschikbare onderzoek niet geheel duidelijk. Het feit dat in de fase III studies vooral patiënten met matig tot ernstige COPD zijn onderzocht, pleit ervoor om het middel in te zetten bij die patiënten die niet uitkomen met monotherapie. Ook het advies in de NHG-standaard om eventueel langwerkende bronchusverwijders te combineren is daarmee in overeenstemming.

De belangrijkste vraag in dit rapport is de therapeutische waarde ten opzichte van de beschikbare combinatietherapie en daarnaast wordt de waarde van het combinatiepreparaat boven monotherapie of placebo beschreven. Over de effectiviteit van umeclidinium/vilanterol versus inhalatiecorticosteroiden zijn geen gegevens beschikbaar.

3.2.3

Conclusie

De effectiviteit van umeclidinium/vilanterol 62,5/25 mcg ten opzichte van indacaterol/glycopyrronium op de longfunctie, met name dal-FEV1- en kwaliteit van leven-waarden na 24-26 weken, is vergelijkbaar. Er is enig bewijs dat umeclidinium/vilanterol op longfunctie een superieure effectiviteit heeft ten opzichte van tiotropium monotherapie.

3.3

Ongunstige effecten

3.3.1

Evidentie

Het veiligheidsprofiel is gebaseerd op veiligheidservaring met umeclidinium/vilanterol en de individuele bestanddelen, zoals opgedaan bij 6.855 blootgestelde patiënten met COPD, van wie 2.354 eenmaal daags umeclidinium/vilanterol kregen in fase III onderzoeken van 24 weken of langer en daarbinnen 1296 in de aanbevolen sterkte (62,5/25 mcg overeenkomend met 55/22 mcg afgegeven dosering). De meest gemelde bijwerking met umeclidinium/vilanterol was nasofaryngitis (9%).

In totaal zijn er 46 (<1%) gevallen van overlijden in studies met umeclidinium/vilanterol gemeld, die gelijkelijk verdeeld waren over de behandelarmen met placebo, umeclidinium/vilanterol (beide sterktes), de afzonderlijke componenten en tiotropium 18 mcg. Eén hiervan werd door de onderzoeker beschouwd als gerelateerd aan behandeling, namelijk een geval van plotselinge hartdood in de vilanterol 25 mcg groep in studie DB2113373.

Ernstige bijwerkingen betroffen meestal bijwerkingen met een respiratoire oorzaak, zoals exacerbatie van COPD zonder pneumonie. Ernstige bijwerkingen tijdens behandeling (on-treatment SAE's) deden zich voor bij 4-6% van de onderzochte patiënten in alle behandelarmen, met uitzondering van de groep met vilanterol 25 mcg (9%). De incidentie van on-treatment SAE's (het aantal personen met een dergelijke gebeurtenis per 1000 persoonsjaren) was 122/1.000 pj in de placebo-arm, 140/1.000 pj resp. 115/1.000 pj in de umeclidinium/vilanterol armen met 62,5/25 resp. 125/25 mcg, 143/1.000 pj en 134/1.000 pj in de armen met umeclidinium resp. 62,5 en 125 mcg, 177/1.000 pj in de vilanterol 25 mcg arm en 127/1.000 pj in de tiotropium 18 mcg arm.

Bijwerkingen tijdens behandeling die leidden tot permanent staken van

studiemedicatie of van studiedeelname deden zich voor bij 5-6% van de onderzochte patiënten in alle studies. Dit percentage en ook de incidentie was gelijkelijk verdeeld over de behandelarmen.

Bekende ongewenste effecten van de langwerkende anticholinergica (LAMA) zijn farmacologische klasse-effecten zoals cardiovasculaire effecten (atriale arrhythmieën), oogstoornissen (wazig zien), urineretentie, gastro-intestinale stoornissen en galblaasstoornissen, als ook anticholinerge effecten zoals droge mond. Klasse-effecten van de langwerkende bèta-2-agonisten (LABA) zijn o.a. cardiovasculaire effecten (o.a. tachycardie, verlengde QT-tijd, ritmestoornissen), metabole effecten (laag kalium-, verhoogd glucosegehalte) en tremor. Op al deze gebieden hebben zich geen additionele veiligheidssignalen voorgedaan.

Het veiligheidsprofiel van indacaterol/glycopyrronium wordt gekarakteriseerd door typische anticholinerge en bèta-adrenerge symptomen gerelateerd aan de individuele bestanddelen van de combinatie. Andere veel voorkomende bijwerkingen gerelateerd aan het geneesmiddel (gerapporteerd bij tenminste 3% van de patiënten met indacaterol/glycopyrronium en tevens meer dan bij placebo) waren hoest en orofaryngeale pijn (waaronder irritatie van de keel).

Het bijwerkingenprofiel van umeclidinium/vilanterol komt daarmee overeen met dat van indacaterol/glycopyrronium.

De bijwerkingen van umeclidinium/vilanterol komen overeen met de genoemde anticholinerge eigenschappen van tiotropium.

3.3.2

Conclusie

Het bijwerkingenprofiel van umeclidinium/vilanterol komt overeen met dat van indacaterol/glycopyrronium en bestaat vooral uit de kenmerkende anticholinerge en bèta-adrenerge symptomen gerelateerd aan de individuele bestanddelen van de combinatie. De bijwerkingen van umeclidinium/vilanterol komen overeen met de genoemde anticholinerge eigenschappen van tiotropium.

3.4 Ervaring

Tabel 1. Ervaring met umeclidinium/vilanterol vergeleken behandelingen

	<i>umeclidinium/vilanterol</i>	<i>indacaterol/glycopyrronium</i>	<i>tiotropium</i>
<i>beperkt</i> : < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)	x		x
<i>voldoende</i> : ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren			
<i>ruim</i> : > 10 jaar op de markt			x

Met de combinatie umeclidinium/vilanterol in verschillende sterktes zijn ca. 2.500 patiënten behandeld in tot 22 augustus 2012. Met umeclidinium alleen zijn ca 1.500 patiënten behandeld, met vilanterol alleen ca. 2.500. Umeclidinium/vilanterol is geregistreerd door EMA op 8-5-2014.

3.4.1 Conclusie

De ervaring met umeclidinium/vilanterol en met indacaterol/glycopyrronium is beperkt, die met tiotropium ruim.

3.5 Toepasbaarheid

De toepasbaarheid van indacaterol/glycopyrronium is vergelijkbaar met die van umeclidinium/vilanterol en wordt beperkt door onderstaande factoren:

Contra-indicaties	Umeclidinium/vilanterol 62,5/25 mcg moet niet worden gebruikt bij behandeling van astma, het moet niet worden gebruikt bij galactose-intolerantie, Lapp-lactase deficiëntie, glucose-galactosemalabsorptie en het moet worden gestopt als acute episodes van paradoxale bronchospasmen optreden.
Specifieke groepen	Bij ouderen (>65 jaar), bij gestoorde nierfunctie en bij mild- of matig ernstig gestoorde leverfunctie is geen aanpassing van de dosis nodig. Bij patiënten met ernstig gestoorde leverfunctie zijn geen gegevens beschikbaar.

Interacties	Bètablokkers kunnen het effect van bèta-2-agonisten verzwakken of tegenwerken. Gelijktijdig gebruik van zowel niet-selectieve als selectieve bètablokkers en UMEC/VI 62,5/25 mcg moeten worden vermeden, tenzij er dwingende redenen zijn voor het gebruik ervan. Vilanterol is een substraat voor cytochroom P450 3A4 (CYP3A4). Gelijktijdige toediening van vilanterol met sterke CYP3A4-remmers (bijv. ketoconazol, claritromycine, itraconazol, ritonavir, telitromycine) kan het metabolisme van vilanterol remmen en de systemische blootstelling verhogen. Een gelijktijdige behandeling van hypokaliëmie met methylxanthinederivaten, steroïden of niet-kaliumsparende diuretica, kan het mogelijk hypokaliëmisches effect van bèta-2-agonisten versterken.
Waarschuwingen en voorzorgen	Voorzorg wordt geadviseerd bij gelijktijdige toediening van umeclidinium/vilanterol (UMEC/VI 62,5/25 mcg) met sterke CYP3A4-remmers. Dit kan potentieel leiden tot een verhoogde systemische blootstelling aan vilanterol en daarmee gerelateerde ongewenste effecten.
Overig	

3.5.1

Conclusie

De toepasbaarheid van umeclidinium/vilanterol is vergelijkbaar met die van indacaterol/glycopyrronium. De toepasbaarheid is geringer dan die van tiotropium in verband met de contra-indicaties interacties specifiek voor de bèta-2-sympaticomimetische component vilanterol.

3.6 Gebruiksgemak

Tabel 2. Gebruiksgemak van umeclidinium/vilanterol en vergeleken behandelingen

	<i>umeclidinium/vilanterol</i>	<i>indacaterol/glycopyrronium</i>	<i>tiotropium</i>
toedieningswijze	poederinhalatie	poederinhalatie	poederinhalatie
toedieningsfrequentie	eenmaal daags	eenmaal daags	eenmaal daags

3.6.1 *Discussie*

Umeclidinium/vilanterol 62,5/25 mcg wordt toegediend via de Ellipta, een nieuw type multi-dose inhalator welke COPD patiënten volgens opgave van de fabrikant prefereren boven het gebruik van de Handihaler. Hiermee kan een zg. 'multidose' inhalatie worden toegediend, d.w.z. dat een eenmaal gevulde inhalator meerdere keren (tot 30 dagen) kan worden gebruikt. Indacaterol/glycopyrronium en tiotropium worden eveneens via een poederinhalator toegediend, maar als 'single dose', d.w.z. dat de inhalator elke dag opnieuw moet worden gevuld.

3.6.2 *Conclusie*

Het gebruiksgemak van umeclidinium/vilanterol, indacaterol/glycopyrronium en tiotropium is vergelijkbaar.

3.7 Eindconclusie therapeutische waarde

De effectiviteit van umeclidinium/vilanterol 62,5/25 mcg ten opzichte van indacaterol/glycopyrronium op de longfunctie, met name dal-FEV1 waarden, en de kwaliteit van leven gemeten met de SGRO na 24-26 weken, is vergelijkbaar. Het bijwerkingenprofiel van umeclidinium/vilanterol komt overeen met dat van indacaterol/glycopyrronium en bestaat vooral uit de kenmerkende anticholinerge en bèta-adrenerge symptomen gerelateerd aan de individuele bestanddelen van de combinatie. Er is enig bewijs voor (superieure) effectiviteit van umeclidinium/vilanterol 62,5/25 mcg ten opzichte van tiotropium op de longfunctie, met name dal-FEV1-waarden na 24-26 weken. De bijwerkingen van umeclidinium/vilanterol komen overeen met de anticholinerge eigenschappen van tiotropium. De ervaring met umeclidinium/vilanterol en met indacaterol/glycopyrronium is beperkt, die met tiotropium ruim. De toepasbaarheid van umeclidinium/vilanterol is vergelijkbaar met die van indacaterol/glycopyrronium. De toepasbaarheid is geringer dan die van tiotropium in verband met de contra-indicaties interacties specifiek voor de bèta-2-sympaticomimetische component vilanterol. Het gebruiksgemak van umeclidinium/vilanterol, indacaterol/glycopyrronium en tiotropium is vergelijkbaar.

Op grond van bovenstaande overwegingen heeft umeclidinium/vilanterol een gelijke therapeutische waarde ten opzichte van indacaterol/glycopyrronium.

4 Voorlopig advies Farmacotherapeutisch Kompas

4.1 Voorlopig advies Farmacotherapeutisch Kompas

4.1.1 *Oud advies*

Er is nog geen FK-advies voor umeclidinium/vilanterol noch voor indacaterol/glycopyrronium. Het advies voor tiotropium luidt:

Bij COPD zal de behandeling in eerste instantie gericht zijn op vermindering van de bronchusobstructie; hierbij de zijn kortwerkende bronchusverwijders ipratropium en/of bèta2-sympathicomimetica een goede keus. Tiotropium kan met name worden toegepast bij patiënten bij wie ondanks continue gebruik van kortwerkende bronchusverwijders de nachtrust is verstoord.

Tiotropium is niet aangewezen voor het couperen van astma-aanvallen.

Voor een optimaal effect van geneesmiddelen bij astma en chronisch obstructieve longziekte is een juiste inhalatietechniek onontbeerlijk. Bij de keuze van een inhalator speelt de voorkeur van de patiënt een belangrijke rol. Bij volwassenen en kinderen vanaf zeven jaar verdienen poederinhalatoren de voorkeur. Zij zijn even effectief als dosisaerosolen en geven minder aanleiding tot een niet juiste uitvoering van de inhalatie.

4.1.2 *Nieuw advies*

Bij COPD zal de behandeling in eerste instantie gericht zijn op vermindering van de bronchusobstructie; hierbij de zijn kortwerkende bronchusverwijders ipratropium en/of bèta2-sympathicomimetica een goede keus. Bij patiënten die ondanks continue gebruik van kortwerkende bronchusverwijders symptomatisch blijven (in de praktijk blijkens verstoorde nachtrust) komen langwerkende bronchusverwijders in aanmerking, zoals tiotropium (een langwerkend anticholinergicum) of een langwerkend bèta-2 sympathicomimeticum (zoals salmeterol of formoterol), of eventueel combinaties. Umeclidinium/vilanterol en indacaterol/glycopyrronium zijn vaste-dosis combinaties met vergelijkbare effectiviteit voor de symptomatische behandeling van volwassen patiënten met COPD.

Umeclidinium/vilanterol moet niet worden gebruikt bij behandeling van astma.

Voor een optimaal effect van geneesmiddelen bij astma en chronisch obstructieve longziekte is een juiste inhalatietechniek onontbeerlijk. Bij de keuze van een inhalator speelt de voorkeur van de patiënt een belangrijke rol. Bij volwassenen en kinderen vanaf zeven jaar verdienen poederinhalatoren de voorkeur. Zij zijn even effectief als dosisaerosolen en geven minder aanleiding tot een niet juiste uitvoering van de inhalatie.

5 Literatuur

Zie onderaan rapport.

Bijlage 1: Overzicht geïncludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, behandelduur	Aantal patiënten (ITT)	Patiënt-kenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten	Commentaar, risk of bias
effectiviteit van combinaties van langwerkend anticholinergicum en langwerkend bèta-2-sympaticomimeticum						
Bateman, 2013 ¹⁵	gerandomiseerd dubbelblind (4 van 5 behandelarmen) (A2)	2.144	matige of ernstige COPD	A: indacaterol 110 mcg+glycopyrronium 50 mcg B: indacaterol 150 mcg C: glycopyrronium 50 mcg D: open-label tiotropium 18 mcg E: placebo	<u>FEV1 na 26 weken</u> (primair); dyspneu, gezondheids-status (QoL) 'rescue' medicatiegebruik, bijwerkingen	
Noord van, 2006 ⁶	gerandomiseerd, enkelblind, placebo-gecontroleerd 'cross-over' (B)	95 (91 voltooiden studie, 4 staakten wegens exacerbatie COPD, pneumonie, en niet beschikbaar voor follow-up)	COPD volgens American Thoracic Society criteria	A: tiotropium 18 mcg +placebo, dan placebo B: tiotropium+formoterol 12 mcg, dan placebo C: tiotropium 18 mcg+formoterol 12 mcg, dan formoterol 2x12mcg	<u>FEV1</u> , FVC, IC, gebruik van rescue medicatie (salbutamol), bijwerkingen	initiële screening en 24-uurs longfunctie-profiel gevolgd door 2 weken tiotropium pretreatment periode met tiotropium 18 mcg/dag (HandiHaler, BI, Alkmaar, NL) voor farmacodynamische 'steady state' tiotropium. Daarna 3x2 weken 'cross-over' zoals aangegeven; geen 'wash-out' tussen de 'cross-over' fasen. Blindering onmogelijk want placebo-matched formoterol poeder was niet beschikbaar. Longfunctie-assistent was geblindeerd voor studiemedicatie.

Aaron, 2007 ⁷	gerandomiseerd dubbelblind placebogecontroleerd (A2)	449	matige of ernstige COPD	A: tiotropium+placebo B: tiotropium+salmeterol C: tiotropium+fluticason+salmeterol	<u>exacerbatie COPD</u> die behandeling met systemische corticosteroiden of antibiotica vereiste	1 jaar behandeling; meer dan 40% van de patiënten die tiotropium+placebo en tiotropium+fluticason+salmeterol ontvingen staakte voortijdig de behandeling; cross-over naar behandeling met open-label corticosteroiden of langwerkende bèta-2-sympaticomimetica
effectiviteit en veiligheid umeclidinium/vilanterol in vergelijking met componenten en tiotropium						
DeCramer 2014 (DB2113374)	dubbelblind gerandomiseerd (A2), 24 weken**	869	poliklinische patiënten met COPD, ≥ 40 jaar	A: umeclidinium 62,5 mcg / vilanterol 25 mcg B: umeclidinium 125 mcg / vilanterol 25 mcg C: vilanterol 25 mcg D: tiotropium 18 mcg	<u>dal-FEV1</u> (primair), gewogen gem. FEV1 gedurende 6 uur post-dosis, andere longfunctie-waarden, kwaliteit van leven (SGRQ)	vrijwel identieke onderzoeks-opzet als DB2113360
DeCramer 2014 (DB2113360)	dubbelblind gerandomiseerd (A2), 24 weken**	843	poliklinische patiënten met COPD, ≥ 40 jaar	A: umeclidinium 62,5 mcg / vilanterol 25 mcg B: umeclidinium 125 mcg / vilanterol 25 mcg C: vilanterol 25 mcg D: tiotropium 18 mcg	<u>dal-FEV1</u> (primair), gewogen gem. FEV1 gedurende 6 uur post-dosis, kwaliteit van leven (SGRQ)	vrijwel identieke onderzoeks-opzet als DB2113374
EPAR (ZEP117115)	dubbelblind gerandomiseerd 'double dummy', 24 weken	905	poliklinische patiënten met COPD, ≥ 40 jaar	A: umeclidinium 125 mcg / vilanterol 25 mcg B: tiotropium 18 mcg 1 dd 1 via 'HandiHaler' inhalator	dal-FEV1 (primair); gewogen gem. FEV1 gedurende 6 uur post-dosis	ondersteunende studie (EPAR)
effectiviteit en veiligheid umeclidinium/vilanterol in vergelijking met componenten en placebo						
Donohue 2013 (DB2113373)	dubbelblind gerandomiseerd placebogecontroleerd (A2), 24 weken**	1.532	poliklinische patiënten met COPD, ≥ 40 jaar	A: umeclidinium 62,5 mcg / vilanterol 25 mcg B: umeclidinium 62,5 mcg C: vilanterol 25 mcg D: placebo	<u>dal-FEV1</u> (primair), dyspneuscore#, gewogen gem. FEV1 gedurende 6 uur post-dosis, kwaliteit van leven (SGRQ)	

Celli 2014 (DB2113361)	dubbelblind gerandomiseerd placebogecontroleerd (A2), 24 weken**	1.489	poliklinische patiënten met COPD, ≥ 40 jaar	A: umeclidinium 125 mcg / vilanterol 25 mcg B: umeclidinium 125 mcg C: vilanterol 25 mcg D: placebo	<u>dal-FEV1</u> (primair), Transition Dyspnea Index (TDI), gewogen gem. FEV1 gedurende 6 uur post-dosis, kwaliteit van leven (SGRQ)	
EPAR (DB2114417)	dubbelblind gerandomiseerd placebogecontroleerd cross-over (A2), 2 periodes van 12 weken gescheiden door 2 weken wash-out	348	poliklinische patiënten met COPD, ≥ 40 jaar	A: umeclidinium 125 mcg / vilanterol 25 mcg B: umeclidinium 62,5 mcg vilanterol 25 mcg C: vilanterol 25 mcg D: umeclidinium 125 mcg E: umeclidinium 62,5 mcg F: placebo	<u>Exercise Endurance Time na 12 weken</u> en dal-FEV1 (co-primair); longvolume (IC, FRC, RV), FEV1 3 u postdosis na 12 weken	
EPAR (DB2114418)	dubbelblind gerandomiseerd placebogecontroleerd cross-over (A2), 2 periodes van 12 weken gescheiden door 2 weken wash-out	317	poliklinische patiënten met COPD, ≥ 40 jaar	A: umeclidinium 125 mcg / vilanterol 25 mg B: umeclidinium 62,5 mcg vilanterol 25 mcg C: vilanterol 25 mcg D: umeclidinium 125 mcg E: umeclidinium 62,5 mcg F: placebo	<u>Exercise Endurance Time na 12 weken</u> en dal-FEV1 (co-primair); longvolume (IC, FRC, RV), FEV1 3 u postdosis na 12 weken	identieke onderzoeks-opzet als DB2114417
EPAR (DB2113359)	dubbelblind gerandomiseerd placebogecontroleerd (A2), 52 weken	562	poliklinische patiënten met COPD, ≥ 40 jaar	A: umeclidinium 125 mcg / vilanterol 25 mg: n=226 B: umeclidinium 125 mcg C: placebo	incidentie van bijwerkingen	A: n=226 (voltooid: n=143, teruggetrokken: n=83) B: n=227 (voltooid: n=133, teruggetrokken: n=94) C: n=109 (voltooid: n=66, teruggetrokken: n=43)

SGRQ: St George's Respiratory Questionnaire (ziekte-specifieke schaal voor kwaliteit van leven)

Alle doseringen 1 dd 1 inhalaties met poeder voor orale inhalatie. Studiemedicatie werd toegediend via de NDPI 'Elipta droge-poeder-inhalator tenzij anders vermeld.

* sterkte: umeclidinium 62,5 µg (afgegeven dosis 55 µg), vilanterol 25 µg (afgegeven dosis 22 µg) per inhalatie 1 dd 1 .

** Na een 'run-in' periode van 7-14 dagen volgde 24 weken behandeling en 5-9 dagen follow-up.

gemeten met Transition Dyspnea Index (TDI)

Bijlage 2: Overzicht geëxcludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Reden van exclusie
EPAR (AC4113589, m.5.3.5.1), 2014	fase II studie (dose-rangingsstudie umeclidinium, COPD)
EPAR (AC4113073, m.5.3.5.1), 2014	fase II studie (dose-ranging-/dosis-interval-/PK-studie umeclidinium, COPD)
EPAR (AC4115321, m.5.3.5.1), 2014	fase II studie (dose-ranging/dosisinterval-studie umeclidinium, COPD)
EPAR (41145408, m.5.3.5.1), 2014	fase II studie (effectiviteit/veiligheid umeclidinium, COPD)
EPAR (B2C111045, m.5.3.5.1), 2014	fase II studie (dose-ranging, umeclidinium/vilanterol, COPD)
EPAR (HZA113310, m.5.3.5.1), 2014	fase II studie (dose-ranging/dosisinterval, umeclidinium/vilanterol, astma)
EPAR (B2C109575, m.5.3.5.1), 2014	fase II studie (dose-ranging, umeclidinium/vilanterol, astma)

Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
EMA / CBG	8 mei 2014	Samenvatting van de productkenmerken umeclidinium/vilanterol
EMA / CBG	28 maart 2014	European Public Assessment Report (EPAR) umeclidinium/vilanterol
GOLD	updated 2014	Global Strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease.
LAN, NVALT, NHG, CAHAG e.a.	maart 2010	Richtlijn Diagnostiek en behandeling van COPD. Actualisatie maart 2010.
LAN	januari 2012	Zorgstandaard COPD
NHG, Smeele et al., 2007	2007	NHG Standaard M26. COPD. Tweede herziening.

EMA: European Medicines Agency. CBG: College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. LAN: Longalliantie Nederland. NVALT: Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose. NHG: Nederlands Huisartsen Genootschap. CAHAG: COPD en Astma Huisartsen Advies Groep.

Bijlage 4: Gunstige effecten van umeclidinium/vilanterol bij patiënten met COPD

Tabel 4.1 Indirecte vergelijking van umeclidinium/vilanterol met indacaterol/glycopyrronium en de combinatie van losse component langwerkende bèta-2-agonisten plus losse component anticholinergicum

<i>1e auteur, jaartal [ref]</i>	<i>behandeling</i>	<i>n</i>	<i>eindpunt, parameter</i>	<i>waarde</i>	<i>verschil vs. referentiegroep</i>	<i>[95% BI], p</i>		
studie ZEP117115 [EPAR] (zie ook tabel 4.2)	umeclidinium/vilanterol 62,5 /25 mcg	454¶	gem. (S.E.) dal-FEV1 op dag 169, ml	1.457 (11,4)				
			gem. (S.E.) verandering dal-FEV-1 van dag 0 tot dag 169 ,ml	205 (11,4)	112 [81 - 144] vs. tiotropium 18 mcg	p<0,001 vs. tiotropium 18 mcg		
			tiotropium 18 mcg	451¶¶	gem. (S.E.) dal-FEV1 op dag 169, ml	1.345 (11,5)	(referentiegroep)	(referentiegroep)
			gem. (S.E.) verandering dal-FEV-1 van dag 0 tot dag 169 ,ml	93 (11,5)	(referentiegroep)	(referentiegroep)		
Bateman, 2013 ¹³	indacaterol/glycopyrronium 110/54 mcg	474	dal-FEV1 bij 26 weken, ml	1.450	70 vs. indacaterol 90 vs. glycopyrronium 80 vs. tiotropium 200 vs. placebo	[NG], p<0,001 vs. indacaterol [NG], p<0,001 vs. glycopyrronium [NG], p<0,001 vs. tiotropium [NG], p<0,001 vs. placebo		
Noord van 2006 ⁶	tiotropium 18 mcg +formoterol 24 mcg	95	verschil vs. uitgangswaarde in gem. (S.E.) dal-FEV1, ml*	179 (10)	NG	p<0,05 vs. tiotropium 18 mcg		
			tiotropium 18 mcg +formoterol 12 mcg	95	verschil vs. uitgangswaarde in gem. (S.E.) dal-FEV1, ml*	128 (20)	NG	p>0,05 vs. tiotropium 18 mcg
			tiotropium 18 mcg	95	verschil vs. uitgangswaarde in gem. (S.E.) dal-FEV1, ml*	125 (10)	(referentiegroep)	(referentiegroep)
Aaron, 2007 ⁷	tiotropium+salmeterol	148#	patiënten met ≥1 acute exacerbatie COPD, n (%)	96 (64,8)	-2,0 vs. tiotropium+placebo	[-12,8 - 8,8] p: NG		
			tiotropium+placebo	156##		98 (62,8)		

S.E.: standard error (standaardfout) van het gemiddelde. S.D.: Standaarddeviatie. NG: niet gerapporteerd. *uitgangswaarde gem. 1.050 ml (S.D. 310) over de hele groep # geadjusteerd voor periode, centrum en patiënt binnen centrum ¶ aantal patiënten met volledige data: 400 ¶¶ aantal patiënten met volledige data: 388 # aantal patiënten dat 1 jaar studiebehandeling afmaakte: 84 ## aantal patiënten dat 1 jaar studiebehandeling afmaakte: 82

Tabel 4.2 Vergelijking van umeclidinium/vilanterol met tiotropium	studie	uitgangswaarde, gem. (S.D).	verschil bij 24 weken versus uitgangswaarde, gem. (S.E.)	uitgangswaarde, gem. (S.D).	gem. (S.E.) verschil bij 24 weken vs. uitgangswaarde	gem. [95% BI] effectverschil, p
<i>eindpunt</i>		<i>umeclidinium/vilanterol 62,5/25 mcg</i>	<i>umeclidinium/vilanterol 62,5/25 mcg</i>	<i>tiotropium 18 mcg</i>	<i>tiotropium 18 mcg</i>	<i>umeclidinium/vilanterol 62,5/25 mcg versus tiotropium 18 mcg</i>
<i>dal-FEV1 bij 24 weken, in ml</i>	Decramer 2014 (DB2113374)	1.162 (479)	208 (18)	1.289 (531)	149 (18)	60 [10-109], p=0,018*
	Decramer 2014 (DB2113360)	1.319 (526)	211 (18)	1.158 (449)	121 (19)	90 [33-141], p<0,001
	EPAR (ZEP117115)	1.248 (492)	205 (11)	1.251 (495)	93 (12)	112 [81 - 144], p<0,001
<i>kwaliteit van leven (SGRQ) - in 'Least squares' punten</i>	Decramer 2014 (DB2113374)	NG	0,18 (0,04)	NG	-0,18 (0,04)	-0,17 [-2,85 - 2,52], p=0,904
	Decramer 2014 (DB2113360)	NG	-0,29 (0,04)	NG	-0,21 (0,04)	0,75 [-2,12 - 3,63], p=0,607
	EPAR (ZEP117115)	42,45 (0,434)†	-7,27 (0,54)	44,55 (0,433)†	-5,17 (0,55)	-2,10 [-3,61 - -0,59], p=0,006

NG: niet gerapporteerd. SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire. S.D.: standaarddeviatie. S.E.: standaardfout van het gemiddelde.

* na correctie voor multipel testen niet langer als significant te beschouwen (in het hiërarchische model was het verschil umeclidinium/vilanterol 62,5/25 mcg vs. umeclidinium 62,5 mcg niet significant)

** effectverschillen bij 12 weken i.p.v. bij 24 weken

† Bij dag 28, gem. (S.E.)

Bijlage 5: Ongunstige effecten van umeclidinium/vilanterol bij patiënten met COPD

	<i>umeclidinium/vilanterol</i>	<i>indacaterol/glycopyrronium</i>	<i>tiotropium</i>
meest frequent	Vaak (1-10%): urineweginfectie, sinusitis, nasofaryngitis, faryngitis, bovenste luchtweginfectie, hoofdpijn, hoesten, orofaryngeale pijn, constipatie, droge mond. Soms (0,1-1%): atriale fibrillatie, supraventriculaire tachycardie, idioventriculair ritme, tachycardie, supraventriculaire extrasystolen, rash	Zeer vaak (1-10%): bovenste luchtweginfectie. Vaak (1-10%): nasofaryngitis, sinusitis, rinitis, urineweginfectie. Orofaryngeale pijn, keelirritatie, hoest. Hoofdpijn, duizeligheid. Gastro-enteritis, dyspepsie, tandcariës. Spierpijn, thoracale pijn, koorts. Soms (0,1-1%): bloedneus, droge mond, paradoxale bronchospasme, paresthesie, slapeloosheid. Diabetes mellitus, hyperglykemie. Ischemische hartziekte, palpitaties, tachycardie, atriumfibrilleren. Perifeer oedeem. Dysurie, blaasobstructie, urineretentie. Vermoeidheid. Spierspasmus, pijn in extremiteiten. Glaucoom. Jeuk, huiduitslag. Overgevoelighedsreacties.	Vaak (1-10%): droge mond, meestal alleen in het begin van de behandeling. Soms (1-10%): duizeligheid, (supraventriculaire) tachycardie, hartkloppingen, atriumfibrilleren, hoofdpijn, smaakstoornissen, obstipatie, orale of faryngeale candidiasis. Hoest, faryngitis, dysfagie, stemstoornissen, neusbloeding. Huiduitslag, jeuk, bemoeilijkte mictie, urineretentie. Zelden (0,1-1%): wazig zien, verhoogde oogbldruk, tandcariës, gingivitis, glossitis, stomatitis. Tachycardie, hartkloppingen, neusbloeding. Gastro-oesofageale reflux. Bronchospasmen, laryngitis, urticaria, huidinfectie/-ulcus, droge huid, angio-oedeem, urineweginfectie. Gemeld zijn: slapeloosheid, darmobstructie (waaronder paralytische ileus), dehydratie, misselijkheid, sinusitis, overgevoelighedsreacties, gewrichtszwelling
ernstig	(Zeer) zelden-soms (<1%): respiratoire aandoeningen	zeer vaak: hyperglykemie en veranderingen in bloedglucose-gehalte	glaucoom, obstipatie en darmobstructie waaronder paralytische ileus en urineretentie

Literatuur

- ¹ From the *Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD*, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2014. Available from: <http://www.goldcopd.org/> .
- ² Lindberg A, Bjerg A, Rönmark E, Larsson LG, Lundbäck B. Prevalence and underdiagnosis of COPD by disease severity and the attributable fraction of smoking. Report from the Obstructive Lung Disease in Northern Sweden Studies. *Respir Med.* 2006 Feb;100(2):264-72. Epub 2005 Jun 21. Erratum in: *Respir Med.* 2007 Dec;101(12):2569.
- ³ NHG-standaard COPD: Tweede herziening. Huisarts Wet 2007;50(8):362-79.
- ⁴ Richtlijn 'Diagnostiek en behandeling van COPD'. Actualisatie maart 2010. Utrecht: Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, 2010.
- ⁵ <http://www.nivel.nl/NZR/zorgregistraties-eerstelijin>. [laatst geraadpleegd 5 augustus 2014]
- ⁶ Rijks Instituut voor Volksgezondheid en Milieu. Nationaal Kompas Volksgezondheid. Via: <http://www.nationaalkompas.nl/gezondheid-en-ziekte/ziekten-en-aandoeningen/ademhalingswegen/copd/omvang/> [Laatst geraadpleegd op: 31 oktober 2014]
- ⁷ Noord JA van, Aumann JL, Janssens E, et al. Effects of tiotropium with and without formoterol on airflow obstruction and resting hyperinflation in patients with COPD. *Chest* 2006;129:509-17.
- ⁸ Vincken W, Aumann J, Chen H, et al. Efficacy and safety of coadministration of once-daily indacaterol and glycopyrronium versus indacaterol alone in COPD patients: the GLOW6 study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014;9:215-28.
- ⁹ Aaron SD, Vandenneem KL, Fergusson D, et al., Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Int Med* 2007;146:545-55.
- ¹⁰ CHMP/EMA. CHMP assessment report. Ultibro Breezhaler. International non-proprietary name: Indacaterol/glycopyrronium bromide. Procedure No. EMEA/H/C/002679/0000
- ¹¹ EMA. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). EMA/CHMP/483572/2012 (Replaces CPMP/EWP/562/98), 2012. via: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000426.jsp&mid=WC0b01ac0580034cf6 [Laatst geraadpleegd: 6-8-2014]
- ¹² Cazzola M, MacNee W, Martinez FJ, et al. American Thoracic Society; European Respiratory Society Task Force on outcomes of COPD. Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers. *Eur J Respir J* 2008;31:416-69.
- ¹³ Jones PW, Beeh KM, Chapman KR, et al. Minimal Clinically Important Differences in pharmacological trials. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189:250-5.
- ¹⁴ Donohue JF. Minimally clinically important differences in COPD lung function. *COPD* 2005;2:143-8.
- ¹⁵ Singh SJ, Morgan MD, Hardman AE, et al. Comparison of oxygen uptake during a conventional treadmill test and the shuttle walking test in chronic airflow limitation. *Eur Respir J* 1994 ;7(11):2016-20.
- ¹⁶ Bateman ED, Ferguson GT, Barnes N, et al. Dual bronchodilator with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. *Eur Respir J* 2013;42:1484-94.
- ¹⁷ DeCramer M, Anzueto A, Kerwin E, et al. Efficacy and safety of umeclidinium plus vilanterol versus tiotropium, vilanterol, or umeclidinium monotherapies over 24 weeks in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from two multicentre, blinded, randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* 2014; 2(6):472-86.

Passage uit de notulen van de WAR-CG vergadering

Product: Anoro®

Besproken op: 22 september 2014

FT-rapport

Inleiding

Het betreft de eerste bespreking. Umeclidinium/vilanterol (Anoro®) is een combinatiepreparaat van een geïnhaleerde langwerkende muscarinereceptorantagonist (anticholinergicum) met een langwerkende bèta-2-adrenerge agonist (LAMA/LABA). Momenteel is er één ander combinatiepreparaat van langwerkende bronchusverwijders in het GVS opgenomen: indacaterol/glycopyrronium, (Ultibro Breezhaler®) in een eigenstandig cluster op bijlage 1A.

De standaardtherapie is of:

- een anticholinergicum (tiotropium);
- een bèta-2-agonist (salmeterol of formoterol).

De NHG-Standaard vermeldt dat beide typen standaardtherapie zo nodig kunnen worden gecombineerd. Op basis hiervan is de vergelijking tussen umeclidinium/vilanterol en andere combinaties van langwerkende bronchusverwijders het belangrijkste.

De claim van de fabrikant is opname op bijlage 1B op basis van meerwaarde van umeclidinium/vilanterol ten opzichte van tiotropium monotherapie. In het rapport wordt het middel vergeleken ten opzichte van combinatietherapie.

Discussie

Een commissielid is het eens met de conclusie dat umeclidinium/vilanterol een gelijke therapeutische waarde heeft ten opzichte van indacaterol/glycopyrronium. Het commissielid plaatst hier wel de kanttekening bij wat de meerwaarde is van nog een combinatiepreparaat. Zoals ook in het dossier staat, wordt het al in het GVS opgenomen combinatiepreparaat weinig gebruikt, omdat de indicatie waarvoor dit middel kan worden voorgeschreven, maar een kleine populatie patiënten betreft.

Het commissielid stelt tevens voor om in het rapport te verduidelijken dat het bij 62,5/25 mcg om de nominale dosis gaat en bij 55/22 mcg om de afgegeven dosis.

In tegenstelling tot de claim van de fabrikant wordt umeclidinium/vilanterol in het rapport vergeleken met de combinatietherapie. Het is aan de WAR om te bepalen of zij kunnen instemmen met deze vergelijking in plaats van de vergelijking met monotherapie (tiotropium).

Een commissielid stelt voor om een netwerk meta-analyse aan te leggen, waarbij de verschillende groepen met elkaar worden gepoold (tabel 4.2). Een commissielid geeft aan dat wanneer een netwerk meta-analyse studie wordt gedaan dan veel meer studies meegenomen kunnen worden dan nu. Zo zou bijvoorbeeld de Uplift studie in de analyse kunnen worden betrokken. Het Zorginstituut geeft aan dat op basis van de registratie trials in het rapport een uitspraak is gedaan over umeclidinium/vilanterol versus tiotropium monotherapie. De vraag is echter of dat wel de belangrijkste vergelijking moet zijn. Een ander commissielid vraagt zich af of, gezien de uiteenlopende resultaten van drie vergelijkende studies met tiotropium als comparator, het effect klinisch relevant beter is dan alleen tiotropium als je dit in een netwerkanalyse zou poolen. Een ander commissielid onderschrijft dit: de data voor de combinatie versus monotherapie is niet overtuigend. Het voorstel van dit commissielid is om in de conclusie op te nemen wat de plaats voor dit middel is. Bij COPD is het mogelijk om de ziektelast te vermelden die verdeeld is in licht, matig en ernstig. De middelen die besproken worden, worden gegeven aan patiënten met ernstige COPD, vooral wanneer sprake is van combinatietherapie. Het commissielid onderschrijft echter wel dat het middel een gelijke therapeutische waarde heeft ten opzichte van indacaterol/glycopyrronium, maar of het middel een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van de bestaande monotherapie is de vraag.

De commissie is het eens met het concept-oordeel gelijke therapeutische waarde. De discussie is gericht op het beantwoorden van de vraag of het middel met mono- of met de combinatietherapie moet worden vergeleken. De voorzitter is van mening dat umeclidinium/vilanterol vergeleken moet worden met de standaard/gebruikelijke therapie. Dit is geen monotherapie, maar een combinatietherapie. Een commissielid is van mening dat in de praktijk de standaardtherapie niet de combinatietherapie is. Wanneer dit het uitgangspunt is, zou eerst onderzocht moeten worden of de combinatietherapie een therapeutische

meerwaarde heeft ten opzichte van de monotherapie. In de praktijk wordt gestart met monotherapie en wanneer hier niet mee wordt uitgekomen, wordt overgestapt naar de combinatietherapie. Met monotherapie alleen wordt niet voor alle patiënten uitgekomen, vandaar de combinatietherapie. Het Zorginstituut voegt hieraan toe dat de claim van de fabrikant minder relevant (meerwaarde ten opzichte van monotherapie) is voor de plaatsing in het GVS dan de vergelijking met de standaard- of gebruikelijke therapie.

De studies die in het rapport worden gebruikt, geven geen eensluidend antwoord of met de monotherapie of de combinatietherapie beter wordt uitgekomen. Besloten wordt om in het rapport alleen de studies die betrekking hebben op de combinatietherapie op te nemen en hiermee te vergelijken. De studies die betrekking hebben op de monotherapie worden uit het rapport weggelaten of veel minder prominent besproken.

Besluit

Het concept oordeel van de WAR is dat umeclidinium/vilanterol een gelijke therapeutische waarde heeft ten opzichte van indacaterol/glycopyrronium.

Het rapport wordt aangepast zoals in de vergadering besproken.