

Zorginstituut Nederland

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

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

0530.2015038976

Datum 15 april 2015
Betreft GVS-rapport 15/06 umeclidinium (Incruse®)
Kenmerk RenK4-09022015

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

mw. J.E. de Boer
T +31 (0)20 797 85 23

Onze referentie

2015038976

Geachte mevrouw Schippers,

In onze brief van 13 maart jl. hebben wij u geadviseerd over de opname van het middel umeclidinium (Incruse®) in het GVS via een marginale toetsing.

De aanleiding vormde uw verzoek van 9 februari 2015 aan het Zorginstituut om u te adviseren over de vergoedingsaanvraag voor het middel umeclidinium (Incruse®).

Ons advies luidde om umeclidinium (Incruse®) op te nemen op bijlage 1A in het GVS in cluster OR03BBCID V, waarin reeds de overige langwerkende muscarinereceptorantagonisten zijn opgenomen.

Als standaarddosis adviseerden wij u in dit advies voor umeclidinium 55 microg aan te houden.

Echter, omdat de standaarddosis van de overige in dit cluster opgenomen middelen bij nadere beschouwing niet is gebaseerd op de afgeleverde dosis, maar op de afgemeten dosis in de capsule, adviseren wij u om uit oogpunt van consistentie ook voor umeclidinium uit te gaan van de afgemeten dosis.

Dit betekent dat als standaarddosis voor umeclidinium 62,5 microg moet worden aangehouden.

Hoogachtend,

Mw. mr. M. van der Veen-Helder
Programmamanager Pakket

GVS-rapport 15/06
Umeclidinium (Incruse®)

Datum	13 maart 2015
Status	Definitief

Colofon

Volgnummer	2015022054
Contactpersoon	mw. I.B. de Groot +31 (0)20 797 86 37
Afdeling	Pakket
Merknaam	
Indicatie	

Inhoud

Colofon—1

1 Inleiding—5

- 1.1 Umeclidinium (Incruse®)—5
- 1.2 Voorstel fabrikant opname GVS—5

2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid—7

- 2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid—7
 - 2.1.1 Gelijksortig 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—12
- 2.3 Standaarddosering—12
- 2.4 Conclusie plaatsing op lijst 1A—12

3 Conclusie plaatsing in GVS—13

4 Voorstel voor een FK-advies—15

5 Literatuur—17

1 Inleiding

In de brief van 9 februari 2015 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport Zorginstituut Nederland een inhoudelijke toetsing uit te voeren over het geneesmiddel umeclidinium (Incruse®).

1.1 Umeclidinium (Incruse®)

Samenstelling

Umeclidinium (als bromide). Inhalatiepoeder, voorverdeeld. Per dosis die het mondstuk van de inhalator verlaat wordt 55 mcg umeclidinium afgegeven, overeenkomend met 65 mcg umeclidiniumbromide. Dit komt overeen met een voorverdeelde dosis van 62,5 mcg umeclidinium overeenkomend met 74,2 mcg umeclidiniumbromide.

Geregistreerde indicatie

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

Dosering

De aanbevolen dosis is één inhalatie van umeclidiniumbromide (65 mcg per dag) één keer per dag.

1.2 Voorstel fabrikant opname GVS

De fabrikant stelt dat umeclidinium (Incruse®) onderling vervangbaar is met tiotropium, glycopyrronium en aclidinium, en daarom kan worden geplaatst op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering (Rzv), in het bestaande cluster OR03BBCID V, samen met de andere genoemde middelen.

De fabrikant vraagt opname aan van umeclidinium inhalatiepoeder in het cluster van de langwerkende bronchusverwijdende middelen in cluster OR03BBCID V. In dit cluster zijn drie langwerkende muscarinereceptorantagonisten opgenomen: tiotropium 18 mcg (Spiriva®), glycopyrronium 50mg (Seebri®) en aclidinium 400 mcg (Eklira Genuair®). Er wordt voldaan aan het criterium voor de marginale toetsing dat minstens drie producten in het cluster moeten zitten. GlaxoSmithKline heeft daarom een marginale toetsing aangevraagd voor opname van umeclidinium in bovengenoemd cluster.

2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid

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. Umeclidinium is een langwerkend bronchusverwijdende onderhoudsbehandeling (LAMA). Voor toetsing van de onderlinge vervangbaarheid van umeclidinium komen de overige LAMA's in aanmerking die zijn opgenomen in cluster OR03BBCID V (tiotropium, glycopyrronium en aclidinium) op bijlage IA. Er kan worden volstaan met een marginale toetsing.

2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

2.1.1 *Gelijksoortig indicatiegebied*

Tiotropium, glycopyrronium en aclidinium zijn net als umeclidinium langwerkende muscarinereceptorantagonisten en zijn bij dezelfde indicaties toepasbaar, te weten bronchusverwijdende onderhoudsbehandeling ter verlichting van symptomen bij volwassenen met COPD.

Conclusie:

Er is sprake van een gelijksoortig indicatiegebied.

2.1.2 *Gelijke toedieningsweg*

Tiotropium, glycopyrronium en aclidinium worden toegediend via single-dose of multi-dose poederinhalatie. Ook umeclidinium wordt toegediend via een multi-dose poederinhalatie.

Conclusie: er is sprake van gelijke toedieningsweg.

2.1.3 *Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie*

Umeclidinium is bestemd voor toepassing bij volwassenen.

De overige LAMA's zijn eveneens bestemd voor toepassing bij volwassenen.

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 ten opzichte van de reeds beschikbare geneesmiddelen. 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.

De EMA beveelt de FEV1 aan als primaire uitkomstmaat in onderzoek naar symptomatische behandeling van patiënten met COPD. De pre-dosis FEV1 heeft hierbij de voorkeur. Het is echter aanbevolen dat de FEV1 zowel pre- als na de dosis wordt gemeten, zowel bij baseline als bij elk follow-up bezoek gedurende de studieperiode. Van belang is niet alleen de gemiddelde waarde gedurende een

bepaalde behandelperiode, maar ook het beloop van de waarden over de dag. Naast de FEV1 moeten de resultaten van een secundaire uitkomstmaat beschikbaar zijn. De EMA beveelt als secundaire uitkomstmaat een patiënt gerelateerde of symptoom gerelateerde uitkomstmaat aan. Bij matige tot ernstige COPD gaat het om het aantal exacerbaties of symptomen zoals kortademigheid bij inspanning, de kwaliteit van leven beoordeeld door een ziekte-specifieke vragenlijst zoals St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) of het bepalen van de inspanningstolerantie. Voor bronchodilatators kan een studie tussen de zes en 12 weken acceptabel zijn. Echter, om te kunnen concluderen dat een geneesmiddel een effect heeft op de frequentie van exacerbaties, zijn resultaten nodig van een trial met een follow-up duur van meer dan 12 weken.ⁱ

In twee multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, parallelgroep studies is de werkzaamheid en veiligheid van umeclidiniumbromide 62.5 mcg onderzocht bij patiënten (> 40 jaar) met COPD^{ii, iii}.

De primaire uitkomstmaat was de FEV1-dalwaarde na 12 weken in de studie van Trivedi et al. en na 24 weken in de bij de studie van Donohou et al. Secundaire uitkomstmaten waren mate van kortademigheid (gemeten middels de Transition Dyspnoe Index (TDI)) en kwaliteit van leven (gemeten middels de SGRQ) (beide studies) en de tijd tot eerste COPD-exacerbatie (Donohou et al.).

De studies voldoen aan de door de EMA opgestelde richtlijnen voor de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen voor de behandeling van COPD.

De opzet van deze studies is beschreven in tabel 1.

Tabel 1. Klinische studies die zijn betrokken in de marginale toetsing

1 ^e auteur en jaar van publicatie	onderzoeksopzet	patiënten		interventie en controle	Behandelduur	belangrijkste uitkomstmaten
		aantal	kenmerken			
Trivedi, 2014 AC4115408 NCT01387230	Fase III Internationale, multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, parallelgroep studie	206	COPD patiënten > 40 jaar, sigarettenrokers historie \geq 10 pakjaar, post- bronchusverwijdering FEV1/FVC ratio < 0.70, postbronchusverwijdering FEV1 \leq 70% van de voorgestelde normaalwaarde, Gemodificeerde Medical Research Council (mMRC) dyspneu score \geq 2.	Umeclidiniumbromide 62.5 mcg per dag (1x p/d). Umeclidiniumbromide 125 mcg per dag (1x p/d). Placebo (1x p/d).	12 weken	<u>Primair:</u> FEV1-dalwaarde na 12 weken. <u>Secundair:</u> TDI score na 12 weken SGRQ score na 12 weken
Donohue, 2013 DB2113373 NCT01313650	Fase III Internationale, multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, parallelgroep studie	1532	COPD Patiënten > 40 jaar, sigarettenrokers historie \geq 10 pakjaar, post- bronchusverwijdering FEV1/FVC ratio < 0.70, postbronchusverwijdering FEV1 \leq 70% van de voorgestelde normaalwaarde, Gemodificeerde Medical Research Council (mMRC) dyspneu score \geq 2.	Umeclidiniumbromide 62.5 mcg per dag (1x p/d). Vilanterol 25 mcg per dag (1 x per dag) U Umeclidiniumbromide/Vilanterol 62.5/25 mcg per dag (1x p/d). Placebo (1x p/d).	24 weken	<u>Primair:</u> FEV1-dalwaarde na 12 weken. <u>Secundair:</u> TDI score na 24 weken SGRQ score na 24 weken Tijd tot eerste COPD-exacerbatie na 23 weken

Gunstige effecten

Resultaten studie Trivedi, 2014: In totaal werden 206 patiënten (ITT populatie) gerandomiseerd. De resultaten van de onderzoeksarm met umeclidiniumbromide 125mcg (n = 69) zijn in dit rapport niet opgenomen, omdat de aanbevolen dosis 65mcg is. Bij aanvang van de studie was het % patiënten met een GOLD stadium¹ II in de interventiegroep lager (36%) dan in de controle groep (49%) en het % patiënten met een GOLD stadium III in de interventiegroep hoger (43%) dan in de controlegroep (38%). De studiegroepen verschilden niet in leeftijd, geslacht en andere demografische karakteristieken (BMI, % rokers, FEV1).

De behandeling van umeclidinium resulteerde in een significante en klinische relevante (> 100 ml) verbetering in FEV1 versus placebo na 12 weken (toename in FEV1 127 ml (95% BI 52-202, p < 0,0001)).

Na 12 weken was er een verbetering in de TDI score vergeleken met placebo (1 punt (95%BI 0.0-2.0, p = 0.05) Na 12 weken was er een verbetering in de SGRQ totale score vergeleken met placebo -7.90 units (95% BI -12.20;-3.60, P < 0,0001). De kans om SGRQ responder (≥ 4 units) te zijn was significant hoger vergeleken met placebo (OR 2.44, 95%BI 1.08-5.50).

Resultaten studie Donohue, 2013:

In totaal werden 1532 patiënten (ITT populatie) gerandomiseerd. De resultaten van de onderzoeksarm met umeclidiniumbromide/vilanterol 62.5mcg/25mcg (n = 413) en vilanterol 25mcg (n = 421) zijn in dit rapport niet opgenomen, omdat de aanbevolen dosis 65mcg is. Bij aanvang van de studie verschilden de studiegroepen niet in leeftijd, geslacht en ziektestatus. De behandeling van umeclidinium resulteerde in een significante en klinische relevante (> 100 ml) verbetering in FEV1 versus placebo na 24 weken (toename in FEV1 115 ml (95% BI 76-155, P < 0.013)).

Na 24 weken was er een verbetering in de TDI score vergeleken met placebo van 1.0 (95%BI 0.5-1.5, P < 0.001). Na 24 weken was er een verbetering in de SGRQ totale score vergeleken met placebo van -4.69 units (95%BI -7.07;-2.31). De kans om SGRQ responder (≥ 4 units) te zijn in de umeclidiniumgroep was significant hoger vergeleken met placebo (OR 1.6, 95%BI 1.2-2.3, P < 0.01). De kans op COPD exacerbatie was lager in de interventiegroep ten opzichte van placebo (HR 0.6 (95%BI 0.4-1.0), P < 0.05).

Tabel 2. Primaire en secundaire uitkomstmaten na 12 en 24 weken behandelen umeclidinium (UMEC) 65 mcg vs. placebo

	Effectverschil UMEC vs. placebo	Effectverschil UMEC vs. placebo	Effectverschil UMEC vs. placebo	Effectverschil UMEC vs. placebo
	FEV1²	TDI³	SGRQ⁴	COPD-exacerbatie
Trivedi, 2014 12 weken behandelen	127 ml (95% BI 52-202), P < 0.001	1.0 (95%BI 0.0-2.0), p = 0.05	-7.90 (95%BI 12.20;-3.60), p<0,001	
Donohue, 2013 24 weken behandelen	115 ml (95% BI 76-155), p < 0.01	1.0 (95%BI 0.5-1.5), p < 0.013	-4.69 (95%BI -7.07;-2.31), p<0,001	HR 0.6 (95%BI 0.4-1.0), p < 0.05

¹ Er worden vier COPD stadia onderscheiden. GOLD 1 – licht COPD, GOLD 2- matig ernstig COPD, GOLD 3 – ernstig COPD en GOLD 4- zeer ernstig COPD.

² Een verbetering in FEV1 met ≥ 100 ml wordt beschouwd als klinisch relevant

³ Een verbetering in TDI met ≥ 1 punt kan als klinisch relevant worden beschouwd

⁴ Een gemiddelde verandering in SGRQ met ≥ 4 punten wordt beschouwd als klinisch relevant

Er zijn geen studies uitgevoerd waarin de effectiviteit van umeclidinium 62.5mcg direct vergeleken wordt met de andere LAMA's. Om toch de effecten behaald met umeclidinium te vergelijken met de effecten behaald met de andere LAMA's is een indirecte vergelijking uitgevoerd. In deze indirecte vergelijking zijn de effectverschillen van umeclidinium versus placebo vergeleken met de effectverschillen die de andere LAMA's vs. placebo hebben behaald. Hiervoor zijn data van 12 en 24 weken van de studies van Trivedi en Donohou gebruikt en voor de andere therapieën zijn de resultaten van de systematische review en meta-analyse van Karabis et al., 2013 gebruikt.^{iv}

De geïncludeerde studies in deze indirecte vergelijking waren onderling vergelijkbaar op basis van patiëntkarakteristieken (leeftijd, geslacht, rookhistorie, FEV1) en uitkomstdefinities. Ook de studies naar umeclidinium kwamen hiermee overeen. Op basis van de indirecte vergelijking kan worden geconcludeerd dat de effectverschillen van umeclidinium versus placebo na 12 en 24 weken behandelen leidt tot vergelijkbare verbeteringen op FEV1, TDI en SGRQ. De behandeling met umeclidinium lijkt dan ook gelijkwaardig aan een behandeling met tiotropium, glycopyrronium of aclidinium.

Tabel 3. Resultaten indirecte kwalitatieve vergelijking door fabrikant

Effectverschillen na 24 weken behandelen	FEV1 (ml)	TDI (punten)	SGRQ (punten)
UMEC 62.5mcg vs. placebo	115 ml (95%BI 76-155)	1.0 (95%BI 0.5-1.5)	-4.69 (95%BI -7.07; -2.3)
TIO 18mcg vs. placebo	111 ml (95%BI 90-130)	0.92 (95%BI 0.71-1.13)	-2.45 (95%BI -3.18;-1.71)
GLY 50mcg vs. placebo	130 ml (95%BI 90-170)	0.92 (95%BI 0.59-1.25)	-3.11 (95%BI -4.38;-1.84)
ACL 400mcg vs. placebo	130 ml (95%BI 70-190)	1.0 (95%BI 0.43-1.57)	-4.63 (95%BI -6.85;-2.42)

UMEC; umeclidinium, TIO; tiotropium, GLY; glycopyrronium, ACL; aclidinium

Conclusie gunstige effecten

Er kan worden geconcludeerd dat de gunstige effecten van behandeling van COPD met umeclidinium gelijkwaardig zijn aan de gunstige effecten van behandeling met tiotropium, glycopyrronium of aclidinium.

Farmaco kinetische eigenschappen

Tiotropium, glycopyrronium en aclidinium zijn competitieve, selectieve muscarinereceptorantagonisten (ook bekend als anticholinergica) met een langere verblijftijd op de M3 muscarinereceptoren dan de M2-receptoren. De bronchodilatie berust hoofdzakelijk op een lokaal effect op de bronchiale gladde musculatuur. De farmacokinetische eigenschappen van umeclidinium zijn vergeleken met tiotropium, glycopyrronium en aclidinium en komen overeen.

Ongunstige effecten

In beide studies waren hoofdpijn, nasofaryngitis, rugpijn, hoest, de meest gerapporteerde ongunstige effecten (> 3%). Ook bij tiotropium en aclidinium vormen dit de meest voorkomende ongunstige effecten.

Anticholinerge bijwerkingen (droge mond, obstipatie, urineretentie) kwamen met een zeer lage frequentie voor. Ook de incidentie van cardiale complicaties was laag (2 2 patiënten). Ook bij tiotropium en aclidinium komen deze bijwerkingen weinig voor. Het percentage patiënten dat de behandeling stopte vanwege ongunstige

effecten was 8-10%. Dit lijkt hoger dan in de studie waarin aclidinium en tiotropium werden vergeleken (< 3.5%).

De ongunstige effecten lijken ook overeen te komen met glycopyrronium.

Conclusie ongunstige effecten

De aard van de bijwerkingen van de umeclidinium, aclidinium, glycopyrronium en tiotropium overeenkomen.

Toepasbaarheid

Specifieke groepen: Dosisaanpassing van tiotropium, glycopyrronium, aclidinium en umeclidinium is niet vereist voor ouderen, patiënten met een lever- of nierfunctiestoornis. De plasmaconcentratie van tiotropium kan stijgen bij verminderde nierfunctie. Bij patiënten met matige tot ernstige nierfunctie tiotropium alleen gebruiken als de verwachte voordelen opwegen tegen het mogelijke risico.

Interacties: Gelijktijdig gebruik van tiotropium, glycopyrronium, aclidinium en umeclidinium met andere anticholinergicabevattende geneesmiddelen, is niet onderzocht en wordt daarom niet aanbevolen.

Waarschuwingen en voorzorgen: tiotropium, glycopyrronium, aclidinium en umeclidinium zijn niet geïndiceerd bij astma of voor de behandeling van acute bronchospasmen, dus als 'rescue' therapie. Toediening kan paradoxaal bronchospasme veroorzaken: in dat geval behandeling staken. Door de anticholinerge werkingen dienen deze middelen met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met gesloten hoek glaucoom of urinerentie en bij patiënten met symptomatische prostaathyperplasie of blaashalsobstructie. Bij anticholinergica wordt ook aanbevolen om voorzichtig te zijn bij hypertensie, aritmieën, hartfalen, coronaire vaatziekten. Bij langdurig gebruik kans op tandbederf (cariës).

Overig: tiotropium, glycopyrronium, aclidinium en umeclidinium alleen gebruiken tijdens de zwangerschap als het verwachte voordeel voor de patiënt opweegt tegen het mogelijke risico voor de foetus. Deze overweging dient ook gemaakt te worden bij vrouwen die borstvoeding geven.

Conclusie

Op basis van bovenstaande kan geconcludeerd worden dat umeclidinium, tiotropium, glycopyrronium en aclidinium even breed toepasbaar zijn.

Gebruiksgemak

Op basis van dezelfde toedieningswijze (poederinhalatie) en toedieningsfrequentie (1 of 2 keer per dag) van umeclidinium, tiotropium, glycopyrronium en aclidinium 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 en de andere middelen in het GVS cluster ...

2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Umeclidinium (Incruse®) is onderling vervangbaar met de andere geneesmiddelen in het GVS cluster OR03BBCID V.

2.3 Standaarddosering

Er is geen DDD vastgesteld voor umeclidinium. In de SmPC van Incruse® is het doseringsadvies als volgt: 'De aanbevolen dosis bedraagt 55 mcg eenmaal daags'. Dit is tevens de maximale dagdosering. Dit komt overeen met een voorverdeelde dosis van 62,5 mcg umeclidinium.

De standaarddosering van de overige langwerkende muscarinereceptorantagonisten is gebaseerd op de afgemeten dosis in de capsule. De standaarddosering van umeclidinium kan daarmee worden gesteld op 62,5 mcg per dag.

2.4 Conclusie plaatsing op lijst 1A

Umeclidinium (Incruse®) kan op bijlage 1A worden geplaatst in het cluster OR03BBCID V.

3 Conclusie plaatsing in GVS

Op grond van bovenstaande overwegingen kan umeclidinium als onderling vervangbaar worden beschouwd met de langwerkende muscarinereceptorantagonisten in het cluster OR03BBCID V. Umeclidinium kan daarom in dit cluster worden geplaatst op bijlage 1A met een standaarddosering van 62,5 mcg.

4 Voorstel voor een FK-advies

Indien bij COPD de klachten ondanks regelmatig gebruik van kortwerkende luchtwegverwijders aanhouden kan worden overgegaan op een langwerkende luchtwegverwijder. Hierbij kan gekozen worden uit langwerkende parasymphicolytica (tiotropium, glycopyrronium, aclidinium en umeclidinium) of langwerkende bèta2-symphicomimetica (formoterol, indacaterol en salmeterol). Op basis van de huidige gegevens kan er geen voorkeur worden aangegeven.

5 Literatuur

ⁱ Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Londen: European agency for the evaluation of medicinal products; 2012.

ⁱⁱ Trivedi R, Richard N, Mehta R, et al. Umeclidinium in patients with COPD: a randomised, placebo-controlled study. *Eur Respir J* 2014;43:72-81.

ⁱⁱⁱ Donohue JF, Maleki-Yadzi MR, Kilbride S, et al. Efficacy and safety of once-daily umeclidinium/vilanterol 62.5/25 mcg in COPD. *Respiratory Medicine* 2013;107:1538-46.

^{iv} Karabis A, et al. Comparative efficacy of aclidinium versus glycopyrronium and tiotropium, as maintenance treatment of moderate to severe COPD patients: a systematic review and network meta-analysis. *Int J Obstruct Pulmon Dis* 8; 405-23.