



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister voor Medische Zorg en Sport
Postbus 20350
2500 EJ DEN HAAG

2018037714

Datum 31 juli 2018
Betreft GVS rapport 18/07 roflumilast (Daxas®)

Zorginstituut Nederland

Zorg II
Hart, Vaat & Longen

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

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon

mw. P. Pasman
T +31 (0)6 150 485 68

Onze referentie

2018037714

Geachte heer Bruins,

In uw brief van 15 mei 2018 (CIBG-18-06295) heeft u Zorginstituut Nederland verzocht een toetsing uit te voeren over de vraag of roflumilast (Daxas®) onderling vervangbaar is met een middel dat is opgenomen in het GVS. Het Zorginstituut heeft de inhoudelijke beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het GVS-rapport en het daarbij gevoegde farmacotherapeutisch rapport en de budget impact analyse die als bijlagen zijn toegevoegd.

Roflumilast is beschikbaar als 500 microgram filmomhulde tabletten. De onderhoudsdosering is eenmaal daags één tablet van 500 microgram. Roflumilast is geregistreerd als toevoeging aan een behandeling met bronchusverwijders voor de onderhoudsbehandeling van ernstige chronische obstructieve longziekte (COPD) geassocieerd met chronische bronchitis bij volwassen patiënten met frequente exacerbaties. Het Zorginstituut heeft roflumilast (Daxas®) in 2010 beoordeeld en geadviseerd om het geneesmiddel voor de geregistreerde indicatie niet in het basispakket op te nemen.

Sinds 2010 zijn er nieuwe studies uitgevoerd waarin roflumilast is onderzocht bij een beperkte indicatie. Op grond hiervan vraagt de fabrikant middels een herbeoordeling vergoeding van roflumilast aan voor een beperkte indicatie ten opzichte van de geregistreerde indicatie, namelijk als aanvullende onderhoudsbehandeling van ernstig COPD geassocieerd met chronische bronchitis bij volwassen patiënten die ondanks optimale geïnhalede triple-therapie (LABA/LAMA/ICS) frequent exacerbaties houden (≥ 2 matige tot ernstige exacerbaties of ≥ 1 ziekenhuisopname in het voorafgaande jaar).

Toets onderlinge vervangbaarheid

In 2010 heeft het toenmalige College voor zorgverzekeringen vastgesteld dat er op grond van de GVS criteria voor onderlinge vervangbaarheid geen geneesmiddel in het GVS is opgenomen dat onderling vervangbaar is met roflumilast (CFH-rapport 10/21). Sinds 2010 zijn geen nieuwe geneesmiddelen in het GVS opgenomen met een gelijksoortig indicatiegebied én een gelijke toedieningsweg als roflumilast.

Op grond van bovenstaande kan roflumilast (Daxas®) niet worden geplaatst op bijlage 1A. Bekeken moet worden of roflumilast in aanmerking komt voor opname op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering (Rzv).

Zorginstituut Nederland
Zorg II
Hart, Vaat & Longen

Therapeutische waarde

Zorginstituut Nederland is, daarbij geadviseerd door de Wetenschappelijke Adviesraad, tot de eindconclusie gekomen dat bij behandeling van patiënten met ernstig en zeer ernstig COPD geassocieerd met chronische bronchitis die ondanks optimale triple therapie frequente exacerbaties (≥ 2 matig tot ernstige exacerbaties of ≥ 1 ziekenhuisopname in het voorafgaande jaar) hebben, toevoeging van roflumilast een therapeutische meerwaarde heeft ter vermindering van ernstige exacerbaties ten opzichte van alleen optimale triple therapie.

Datum
31 juli 2018

Onze referentie
2018037714

Budget impact analyse

Rekening houdend met de aannames over patiënten aantallen, marktpenetratie en therapeutische waarde zal opname op lijst 1B van het GVS van roflumilast (Daxas®) bij ernstig COPD met chronische bronchitis gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van circa €2,4 miljoen in 2021. Hierbij bestaat onzekerheid over de percentages patiënten die aan de subindicatie voldoen, de percentages patiënten met chronische bronchitis en het percentage patiënten dat met triple-therapie wordt behandeld. Ook bestaat er onzekerheid over de percentages marktpenetratie.

Op grond van de geschatte budget impact is vrijstelling verleend voor een farmaco-economische analyse.

Gepast gebruik

De vergoeding wordt aangevraagd voor een subgroep van de geregistreerde indicatie. De BIA is berekend over deze subgroep, maar er is wel van maximale aannames uitgegaan. Mocht roflumilast in de klinische praktijk voor de hele geregistreerde indicatie ingezet gaan worden, dan zal de budgetimpact uiteraard hoger uitvallen. De beroepsgroep heeft aangegeven dat de aangevraagde subindicatie de enige juiste indicatie is voor het gebruik van roflumilast, gebaseerd op de in het rapport genoemde REACT-studie. Bovendien wordt deze subindicatie aangeraden in de internationale GOLD richtlijn. Zij verwachten dan ook niet dat roflumilast ruimer ingezet zal gaan worden, d.w.z. zoals vermeld wordt in de geregistreerde indicatie. Deze mening wordt gedeeld door de landelijke experts op het gebied van COPD. De beroepsgroep vindt daarmee ook dat de budget impact analyse een realistische weergave geeft van de te verwachten kosten.

Advies over opname in het GVS

Roflumilast is niet onderling vervangbaar met enig ander in het GVS opgenomen geneesmiddel. Op basis van bovengenoemde overwegingen adviseren wij u om roflumilast op te nemen op bijlage 1B en bijlage 2 van de Regeling zorgverzekering. Opname op bijlage 1B gaat gepaard met meerkosten.

Voorwaarde

Uitsluitend voor een verzekerde van 18 jaar en ouder die:

- ernstige chronische obstructieve longziekte (FEV1 <50% van voorspeld) heeft geassocieerd met chronische bronchitis, en
- als toevoeging aan onderhoudsbehandeling (een corticosteroid, een langwerkend β 2-sympathomimeticum en een langwerkend parasymphaticolyticum) bij een verzekerde die ondanks deze optimale (maximaal gedoseerde) inhalatie triple therapie frequent exacerbaties houdt (≥ 2 matige tot ernstige exacerbaties of ≥ 1 ziekenhuisopname in het jaar voorafgaande aan de start van de behandeling).

Zorginstituut Nederland

Zorg II
Hart, Vaat & Longen

Datum

31 juli 2018

Onze referentie

2018037714

Hoogachtend,

Arnold Moerkamp

Voorzitter Raad van Bestuur



Zorginstituut Nederland

GVS-rapport 18/07
roflumilast (Daxas®)

Datum 11 juli 2018
Status DEFINITIEF

Colofon

Zaaknummer	2017056574
Volgnummer	2018024746
Contactpersoon	mw. drs. P. Pasman, plv. secretaris PPasman@zinl.nl
Auteur(s)	mw. M.R. Kuijpers, apotheker
Afdeling Team	Sector Zorg, afdeling Pakket Hart - Vaat - Long

Inhoud

Colofon—1

1 Inleiding—5

- 1.1 Roflumilast (Daxas®)—5
- 1.2 Voorstel fabrikant opname GVS—5

2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid—7

- 2.1 Conclusie plaatsing op lijst 1A—7

3 Beoordeling plaatsing op lijst 1B—9

- 3.1 Beoordeling therapeutische waarde—9
- 3.2 Beoordeling budget impact analyse—10
- 3.3 Conclusie plaatsing op lijst 1B—10

4 Conclusie plaatsing in GVS—11

5 Literatuur—13

1 Inleiding

In de brief van 15 mei 2018 verzoekt de minister voor Medische Zorg Zorginstituut Nederland een inhoudelijke toetsing uit te voeren over het geneesmiddel roflumilast (Daxas®).

1.1 Roflumilast (Daxas®)

Samenstelling

Daxas® bevat 500 µg (microgram) roflumilast in een filmomhulde tablet voor orale toediening, 30 stuks per verpakking.

Geregistreerde indicatie

Roflumilast is geïndiceerd voor de onderhoudsbehandeling van ernstig COPD (postbronchodilatoire FEV₁ <50% van de voorspelde waarde) geassocieerd met chronische bronchitis bij volwassen patiënten met een voorgeschiedenis van frequente exacerbaties, als toevoeging aan een behandeling met bronchusverwijders.¹

Dosering

De aanbevolen dosering is eenmaal daag oraal 1 filmomhulde tablet.

1.2 Voorstel fabrikant opname GVS

Opname op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering voor de aanvullende onderhoudsbehandeling van ernstig COPD geassocieerd met chronische bronchitis bij volwassen patiënten, die ondanks optimale inhalatietherapie (LABA/LAMA/ICS) frequent exacerbaties houden (≥2 matige tot ernstige exacerbaties of ≥1 ziekenhuisopname in het afgelopen jaar). Dit is een subpopulatie van de bredere populatie waarvoor roflumilast is geregistreerd.

Deze tekst is door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vastgesteld in de vergadering van 25 juni 2018.

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. Vervolgens wordt beoordeeld wat de therapeutische waarde van roflumilast is ten opzichte van de standaard- of de gebruikelijke behandeling.

In 2010 heeft het toenmalige College voor zorgverzekeringen, na advies van de CFH, vastgesteld dat er op grond van de GVS criteria voor onderlinge vervangbaarheid: indicatiegebied, toedieningsweg en leeftijdscategorie geen geneesmiddel in het GVS is opgenomen dat onderling vervangbaar is met roflumilast.² Sinds 2010 zijn geen nieuwe geneesmiddelen in het GVS opgenomen met een gelijksoortig indicatiegebied én een gelijke toedieningsweg als roflumilast.

2.1 Conclusie plaatsing op lijst 1A

Op grond van bovenstaande kan roflumilast (Daxas®) niet worden geplaatst op bijlage 1A. Bekeken moet worden of roflumilast in aanmerking komt voor opname op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering (Rzv).

3 Beoordeling plaatsing op lijst 1B

3.1 Beoordeling therapeutische waarde

De beoordeling van de therapeutische waarde is gebaseerd op het farmacotherapeutisch rapport van roflumilast (Daxas®).³

Gunstige effecten

Op basis van de REACT-studie verlaagt roflumilast, toegevoegd aan de onderhoudsbehandeling van patiënten met ernstig en zeer ernstig COPD geassocieerd met chronische bronchitis die ondanks drievoudige inhalatietherapie met LABA/LAMA/ICS frequente exacerbaties hebben, significant het aantal ernstige exacerbaties (reductie 23,3%) ten opzichte van alleen drievoudige inhalatietherapie en dit is waarschijnlijk een klinisch relevant effect. Roflumilast heeft waarschijnlijk geen klinisch relevant effect op matige tot ernstige exacerbaties bij deze patiëntengroep. Echter, bij een subgroep van patiënten met minimaal één ziekenhuisopname in het voorafgaande jaar, geeft toevoeging van roflumilast een significante verlaging van het aantal ernstige exacerbaties (reductie 35%) en van het aantal matige tot ernstige exacerbaties (reductie 22%) in vergelijking met alleen drievoudige inhalatietherapie, en dit is waarschijnlijk een klinisch relevant effect. Deze resultaten zijn consistent met de resultaten van de volledige studiepopulatie (LABA/ICS ± LAMA) van de REACT-studie en met de resultaten van de gepoolde data uit de REACT en de RESPOND-studies.

Ongunstige effecten

De meest frequent gerapporteerde bijwerkingen in de klinische studies met roflumilast zijn diarree (5,9%), gewichtsverlies (3,4%), misselijkheid (2,9%), abdominale pijn (1,9%) en hoofdpijn (1,7%). Het merendeel van deze bijwerkingen was mild tot matig maar gastro-intestinale bijwerkingen kunnen aanleiding zijn om te stoppen met de medicatie. De meeste bijwerkingen manifesteren zich voornamelijk in de eerste weken van de behandeling en verdwijnen meestal bij het voortzetten van de behandeling. Toevoeging van roflumilast aan optimale inhalatietherapie leidt waarschijnlijk niet tot een klinisch relevant verschil in de incidentie van ernstige ongunstige effecten in vergelijking met alleen inhalatietherapie. Aard en frequentie van de ongunstige effecten in de REACT studie komen overeen met de reeds eerder gevonden ongunstige effecten bij roflumilast. Tot slot vermeldt de productinformatie dat de relatie tussen roflumilast en het risico op suïcide niet kan worden uitgesloten. Het Risk Management Plan beschrijft de noodzakelijke maatregelen om het risico op gewichtsverlies en op psychiatrische bijwerkingen bij behandeling met roflumilast te minimaliseren. Het veiligheidsprofiel voor roflumilast is na registratie niet gewijzigd op basis van gegevens uit farmacovigilantie en studieresultaten over roflumilast, toegevoegd aan meervoudige inhalatietherapie.

Conclusie:

Bij behandeling van patiënten met ernstig en zeer ernstig COPD geassocieerd met chronische bronchitis die ondanks optimale triple therapie frequente exacerbaties (≥ 2 matig tot ernstige exacerbaties of ≥ 1 ziekenhuisopname in het voorafgaande jaar) hebben, heeft toevoeging van roflumilast een therapeutische meerwaarde ter vermindering van ernstige exacerbaties ten opzichte van alleen optimale triple therapie.

3.2 Beoordeling budget impact analyse

Conclusie:

Rekening houdend met de aannames over patiënten aantallen, marktpenetratie en therapeutische waarde zal opname op lijst 1B van het GVS van roflumilast (Daxas®) bij ernstig COPD met chronische bronchitis gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van circa €2,4 miljoen in 2021.

Hierbij bestaat onzekerheid over de percentages patiënten in GOLD C3/D3, de percentages patiënten met bronchitis binnen die stadia en het percentage patiënten dat met LABA/LAMA/ICS wordt behandeld. Ook bestaat er onzekerheid over de percentages marktpenetratie. De vergoeding wordt aangevraagd voor een subgroep van de geregistreerde indicatie. De BIA is berekend over deze subgroep, maar er is wel van maximale aannames uitgegaan. Mocht roflumilast in de klinische praktijk voor de hele geregistreerde indicatie ingezet gaan worden, dan zal de budgetimpact uiteraard hoger uitvallen. De beroepsgroep heeft aangegeven dat de aangevraagde subindicatie de enige juiste indicatie is voor het gebruik van roflumilast, gebaseerd op de in het rapport genoemde REACT-studie. Bovendien is het deze subindicatie die aangeraden wordt in de internationale GOLD richtlijn. Zij verwachten dan ook niet dat roflumilast ruimer ingezet zal gaan worden, d.w.z. zoals vermeld wordt in de geregistreerde indicatie. Deze mening wordt gedeeld door de landelijke experts op het gebied van COPD. De beroepsgroep vindt daarmee ook dat de budget impact analyse een realistische weergave geeft van de te verwachten kosten.⁴

3.3 Conclusie plaatsing op lijst 1B

Roflumilast (Daxas®) kan op bijlage 1B worden geplaatst voor behandeling van patiënten met ernstig en zeer ernstig COPD geassocieerd met chronische bronchitis die ondanks optimale triple therapie frequente exacerbaties (≥ 2 matig tot ernstige exacerbaties of ≥ 1 ziekenhuisopname in het voorafgaande jaar) hebben.

Opname op bijlage 1B gaat gepaard met totale meerkosten ten laste van het farmaciebudget van circa €2,4 miljoen in 2021.

4 Conclusie plaatsing in GVS

Roflumilast is niet onderling vervangbaar met enig ander in het GVS opgenomen geneesmiddel. Het komt daarmee in principe in aanmerking voor opname op bijlage 1B. Roflumilast (Daxas®) toegevoegd aan optimale triple therapie bij patiënten met ernstig en zeer ernstig COPD geassocieerd met chronische bronchitis die ondanks optimale triple therapie frequente exacerbaties (≥ 2 matig tot ernstige exacerbaties of ≥ 1 ziekenhuisopname in het voorafgaande jaar) heeft een therapeutische meerwaarde ter vermindering van ernstige exacerbaties ten opzichte van alleen optimale triple therapie.

Om toepassing van roflumilast te beperken tot de groep patiënten voor wie een therapeutische meerwaarde geldt is eveneens opname op bijlage 2 aangewezen.

5 Literatuur

- 1 SmPC roflumilast (Daxas®).
http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001179/WC500095209.pdf
- 2 CFH rapport 10/21 roflumilast (Daxas®), Zorginstituut Nederland. 2010.
- 3 FT-rapport roflumilast (Daxas®). Zorginstituut Nederland. 2018.
- 4 Budgetimpactanalyse roflumilast (Daxas®). Zorginstituut Nederland. 2018.

Farmacotherapeutisch rapport roflumilast
(Daxas®) als aanvullende
onderhoudsbehandeling bij ernstig COPD met
frequente exacerbaties ondanks optimale
triple therapie

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

Datum 11 juli 2018
Status DEFINITIEF

Colofon

Zaaknummer	2017056574
Volgnummer	2018021570
Contactpersoon	mw. drs. P. Pasman, plv. secretaris PPasman@zinl.nl
Auteur(s)	mw. M.R. Kuijpers, apotheker
Afdeling Team	Sector Zorg, afdeling Pakket Hart - Vaat - Long

Inhoud

Colofon 1

Samenvatting 5

Afkortingen 7

1 Inleiding 9

- 1.1 Achtergrond 9
- 1.2 Vraagstelling literatuuronderzoek 13

2 Zoekstrategie & selectie van geschikte studies 15

- 2.1 Zoekstrategie 15
- 2.2 Databases & websites 15
- 2.3 Selectiecriteria 15

3 Resultaten 17

- 3.1 Resultaten literatuursearch 17
- 3.2 Gunstige effecten 17
- 3.3 Ongunstige effecten 24
- 3.4 Ervaring 30
- 3.5 Toepasbaarheid 30
- 3.6 Gebruiksgemak 32
- 3.7 Eindconclusie therapeutische waarde 32

4 Voorlopig advies Farmacotherapeutisch Kompas 35

- 4.1 Oud advies 35
- 4.2 Nieuw advies 35

5 Literatuur 37

Bijlage 1: Overzicht geïncludeerde studies 39

Bijlage 2: Overzicht geëxcludeerde studies 41

Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden 44

Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de therapeutische waarde van roflumilast, toegevoegd aan onderhoudsbehandeling bij ernstig COPD met frequente exacerbaties ondanks optimale triple therapie. Roflumilast is daarbij vergeleken met placebo (+ optimale triple therapie) op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Het Zorginstituut heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

Zorginstituut Nederland is tot de eindconclusie gekomen dat bij behandeling van patiënten met ernstig en zeer ernstig COPD geassocieerd met chronische bronchitis die ondanks optimale triple therapie frequente exacerbaties (≥ 2 matig tot ernstige exacerbaties of ≥ 1 ziekenhuisopname in het voorafgaande jaar) hebben, toevoeging van roflumilast een therapeutische meerwaarde heeft ter vermindering van ernstige exacerbaties ten opzichte van alleen optimale triple therapie.

De beoordeling van de criteria voor onderlinge vervangbaarheid, met daarin het advies van Zorginstituut Nederland aan de minister voor Medische Zorg ten aanzien van opname in het geneesmiddelenvergoedingsstelsel (GVS), is beschreven in het GVS-rapport van roflumilast.

De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 25 juni 2018 en de gegevens zullen worden verwerkt in het Farmacotherapeutisch Kompas.

Afkortingen	
BIA	Budget Impact Analyse
BMI	Body Mass Index
cAMP	Cyclic Adenosine Monophosphate
CAT	COPD Assessment Test
CFH	Commissie Farmaceutische Hulp
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CI	Confidence Interval (ofwel betrouwbaarheidsinterval)
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CVZ	College voor Zorgverzekeringen
ERS-ATS	European Respiratory Society/American Thoracic Society
EMA	European Medicines Agency
EXACT-PRO	Exacerbations of Chronic Pulmonary Disease Tool – Patient-Reported Outcome
FEV ₁	Forced Expiratory Volume in the first second
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
GVS	Geneesmiddelenvergoedingssysteem
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HR	Hazard Ratio (relatieve kans op een uitkomst wanneer de analyse gebeurt met behulp van een Coxregressiemodel)
ICS	Inhaled CorticoSteroids (inhalatiecorticosteroiden)
ITT	Intention to Treat
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
LABA	Long Acting Beta2 Agonist
LAMA	Long Acting Muscarinic Antagonist
LAN	Long Alliantie Nederland
MCID	Minimal Clinically Important Difference
NACL	Nationaal Actieprogramma Chronische Longziekten
NHG	Nederlands Huisartsen Genootschap
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNT	Number Needed to Treat
NVALT	Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose
OCS	Oral CorticoSteroids (orale corticosteroiden)
PDE4	Phosphodiesterase-4 (fosfodiësterase 4)
PICOS	Population, Interventions, Comparator, Outcomes, Study design (ofwel Patiëntenpopulatie, Interventie, Vergelijkende behandeling, Uitkomstmaten en Studie-opzet)
PP	Per Protocol
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
RCT	Randomized Controlled Trial
RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
RR	Rate Ratio (ofwel relatief risico; verhouding van twee risico's)
SABA	Short Acting Beta Agonist
SAMA	Short Acting Muscarinic Antagonist
SD	Standaarddeviatie
SOC	Standard of Care

1 Inleiding

1.1 Achtergrond

1.1.1 Pathofysiologie aandoening^{1,2,3,4}

COPD wordt gekenmerkt door een niet-volledig reversibele en doorgaans progressieve luchtwegobstructie, ten gevolge van een chronisch inflammatoir proces gelokaliseerd in de centrale en perifere luchtwegen, het longparenchym en de pulmonale bloedvaten. Al in een vroeg stadium van de aandoening veroorzaakt de persisterende ontsteking schade aan de kleine luchtwegen. Dit leidt vervolgens tot progressieve bronchusobstructie, overmatige afscheiding van slijm en hyperinflatie ('tonvormige thorax'), en uiteindelijk tot gaswisselingsstoornissen, emfyseem, pulmonale hypertensie en cor pulmonale. In sommige gevallen kunnen de chronische ontsteking en hyperreactiviteit blijven bestaan ondanks het stoppen met roken. COPD is een heterogene aandoening. Op basis van de pathofysiologische en klinische presentatie kunnen drie domeinen worden onderscheiden: obstructie van kleine luchtwegen, emfyseem en chronische bronchitis. Bij ongeveer 10% van de patiënten met COPD ontstaan metabole en systemische veranderingen – een gestoorde eiwitbalans en afname van de spiermassa – die leiden tot een verminderde voedingstoestand. Roken is verreweg de belangrijkste risicofactor voor het ontstaan van COPD. Het verschil in gevoeligheid voor de gevolgen van roken is voor een deel genetisch bepaald. COPD ontwikkelt zich pas na jarenlang roken. Er is een duidelijke relatie tussen totale tabaksconsumptie en de ernst van de longfunctievermindering. Andere risicofactoren voor COPD zijn chronische blootstelling van de longen aan kleine deeltjes zoals fijnstof, gassen, dampen of aërosolen (stof, mist, nevel of rook) in arbeidsomstandigheden of in huishouden zoals in delen van Afrika of Azië, een laag geboortegewicht en vroeggeboorte, blootstelling aan tabaksrook als foetus in de baarmoeder of op kindertijd, een aangeboren enzymtekort (alfa-1-antitrypsinedeficiëntie) of gebruik van (hard)drugs die geïnhaleerd worden. COPD patiënten van het fenotype chronische bronchitis hebben een verhoogd risico op (ernstige) exacerbaties en mortaliteit. Exacerbaties van COPD kunnen worden uitgelokt door virale en bacteriële luchtweginfecties (50% tot 70%) en omgevingsfactoren zoals blootstelling aan fijnstof (10%). Bij circa 30% van de exacerbaties blijft de oorzaak echter onbekend. Allergische prikkels spelen bij exacerbaties van COPD meestal geen rol van betekenis.

1.1.2 Symptomen^{1,2,3,4}

Bij COPD is er een toegenomen slijmproductie, een cellulair ontstekingsinfiltraat en zwelling van het slijmvlies. Het longparenchym raakt irreversibel beschadigd en er treedt elasticiteitsverlies op. COPD is een aandoening met verschillende uitingsvormen, waarvan frequente exacerbaties er een van is. Andere uitingsvormen van COPD zijn chronisch hoesten en/of opgeven van sputum en kortademigheid (dyspneu), aanvankelijk bij inspanning, later ook in rust. Deze klachten hangen samen met de chronische bronchitis en/of de parenchymateuze longbeschadiging. COPD-patiënten hebben last van recidiverende exacerbaties van de bronchitis, onder andere door virale en bacteriële (lage) luchtweginfecties. Verder kan sprake zijn van een steeds slechter wordende longfunctie (indien niet wordt gestopt met roken). De achteruitgang in longfunctie kan uiteindelijk leiden tot hypoxie en eventueel hypercapnie als gevolg van respiratoire insufficiëntie. Naarmate de aandoening verder voortschrijdt doen zich meer systemische effecten voor, zoals vermagering en spierweefselverlies.

1.1.3 Incidentie / Prevalentie¹

In Nederland wordt de prevalentie van COPD in de huisartsenpraktijk op basis van

het (vervallen) gefixeerde afkappunt voor obstructie (FEV_1/FVC -ratio $< 0,7$) geschat op 2,4% bij mannen en op 1,7% bij vrouwen. Daarmee zijn er in Nederland meer dan 350.000 mensen met de diagnose COPD. COPD gaat gepaard met een hoge mortaliteit. Ook de economische impact van COPD is groot, vanwege stijgende zorgkosten, maar ook vanwege indirecte kosten (werkverzuim en arbeidsongeschiktheid). COPD kwam in het verleden vaker voor bij mannen, maar komt steeds meer bij vrouwen voor, doordat vrouwen meer zijn gaan roken. Vrouwen hebben vaak ernstiger COPD (meer exacerbaties en ernstiger dyspneu), ernstig COPD die ook vaker op relatief jongere leeftijd ontstaat. COPD komt beduidend vaker voor bij mensen met een lagere opleiding, ook na correctie voor een hogere prevalentie van roken. Bij naar schatting 10 tot 15% van de rokers wordt de diagnose COPD gesteld.

1.1.4 Ernst^{1,5}

De ernst van de COPD wordt bepaald door de ernst van de dyspneu en van andere klachten (hoesten, slijm opgeven), de ernst en frequentie van exacerbaties, de beperkingen van het inspanningsvermogen, de kwaliteit van leven en de aanwezigheid van comorbiditeit. Patiënten met COPD hebben een verminderde kwaliteit van leven op zowel fysiek als sociaal en emotioneel terrein. Ze ondervinden met name problemen bij fysiek inspannende activiteiten als traplopen en boodschappen dragen, maar ook bij dagelijkse activiteiten als wassen, aankleden en eten en bij deelname aan het sociale leven.

COPD is een belangrijke risicofactor voor hart- en vaatziekten (bv. hartfalen) en diabetes mellitus. Patiënten met COPD blijken anderhalf maal zo veel kans te hebben om te overlijden aan kanker. Deze kans wordt groter naarmate de ernst van de COPD toeneemt. Ook komt psychosociale en psychiatrische comorbiditeit vaak voor bij COPD patiënten.

Het beloop en de prognose van COPD worden vooral bepaald door het rookgedrag, de ernst van de luchtwegobstructie op het moment dat de aandoening wordt vastgesteld en de gevolgen daarvan voor de gezondheidstoestand. Samen met inspanningsintolerantie en comorbiditeit bepalen de systemische effecten de verdere prognose wat betreft de kwaliteit van leven en de levensverwachting.

Bij COPD met een lichte of matig ernstige luchtwegobstructie ($FEV_1 > 50%$ van voorspeld) is de mate van progressie moeilijk te voorspellen. Naarmate de aandoening verder is voortgeschreden doen zich meer systemische effecten voor, zoals gewichtsverlies. Naarmate de ernst van de ziekte toeneemt, wordt de kans op exacerbaties groter en worden exacerbaties meer frequent en ernstiger van aard. Omgekeerd doet elke extra exacerbatie de progressie van COPD versnellen. Bij patiënten met zeer ernstig COPD kunnen exacerbaties levensbedreigend zijn en de kwaliteit van leven aanzienlijk aantasten.

De GOLD-richtlijn⁵ beschrijft een inschatting van de COPD op basis van de ernst van de luchtwegobstructie, de impact ervan op de gezondheidstoestand van de patiënt én het risico op toekomstige gebeurtenissen (zoals exacerbaties, ziekenhuisopnamen of dood). Hiertoe moeten bij de COPD classificatie de volgende aspecten van de ziekte afzonderlijk in kaart gebracht worden:

- Aanwezigheid en ernst van de spirometrische abnormaliteiten;
- Aard en ernst van de actuele symptomen van de patiënt;
- Geschiedenis van matige en ernstige exacerbaties en toekomstig risico;
- Aanwezigheid van comorbiditeiten.

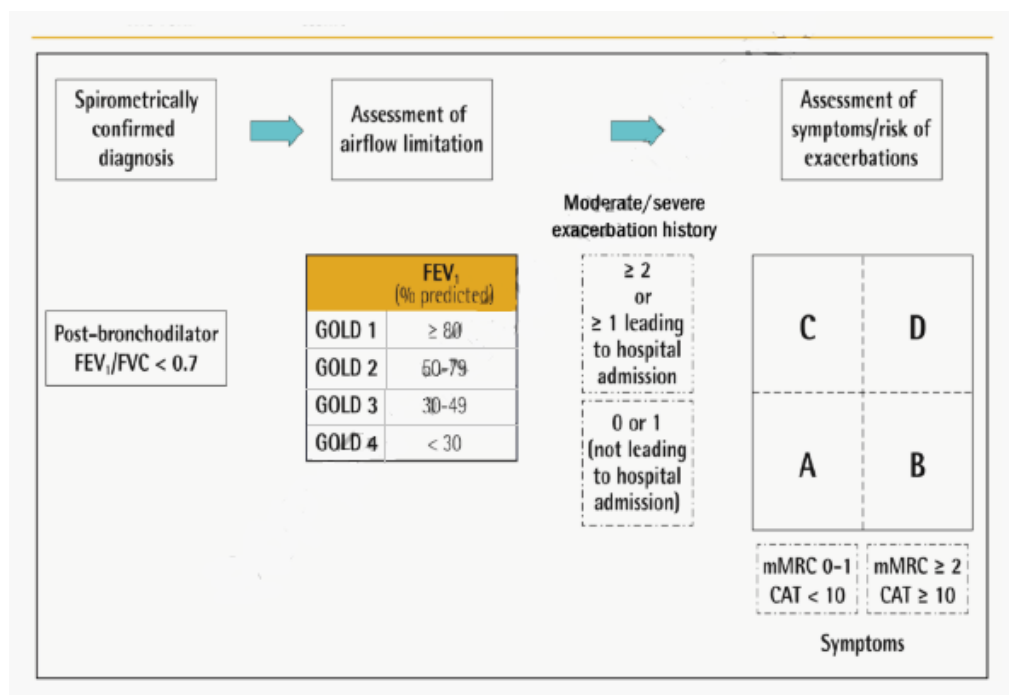
Voor de classificatie van de ernst van de luchtwegobstructie wordt gebruik gemaakt van spirometrie. Er zijn specifieke spirometrische afkappunten vastgesteld, gekoppeld aan de klasse-afbakening van de aandoening. Men onderscheidt 4 klassen in COPD, van GOLD 1 (geringe obstructie, $FEV_1 \geq 80%$ voorspeld)) tot en

met GOLD 4 (zeer ernstige luchtwegobstructie, FEV₁ < 30% voorspeld). Afname van spirometrische testen vindt plaats ná inhalatie van minimaal één adequate dosis kortwerkende luchtwegverwijder (om de variatie te minimaliseren). De correlatie tussen FEV₁, symptomen en aantasting van de gezondheidsstatus van een patiënt is echter zwak, reden waarom er ook altijd een formele klinische bepaling van de ernst van de COPD nodig is, aan de hand van de door de patiënt ervaren symptomen en gezondheidstoestand. Een meetinstrument voor de benauwdheid is de mMRC (Modified British Medical Research Council) Questionnaire. Op basis hiervan zijn 5 graderingen te onderscheiden, van 0 – 4 (nauwelijks benauwd- benauwd bij zeer geringe inspanning). COPD heeft ook invloed op patiënten die verder gaat dan alleen dyspneu (benauwdheid), zoals het gevoel van futloos zijn. Nieuwe instrumenten om dat te bepalen zijn de COPD Assessment Test (CAT™) en de COPD Control Questionnaire (CCQ®).

Door de spirometrische classificatie en/of risico op exacerbaties te combineren met de individueel ervaren symptomen is het mogelijk de impact van de COPD op een individuele patiënt te bepalen. Dit heeft geleid tot toevoeging van de ABCD kwadranten (2011) aan de GOLD-klassen. Vanwege praktische toepasbaarheid is in actuele GOLD richtlijn een scheiding aangebracht tussen de (spirometrische) GOLD-klassen en de ABCD-kwadranten. Zie **Figuur 1**.

Voor toepassing van het aangepaste instrument geldt dat eerst spirometrie afgenomen wordt (GOLD klasse 1 -4) en vervolgens een test als mMRC of CAT om de dyspneu vanuit patiëntperspectief te bepalen. Daarna dient de voorgeschiedenis van matige en ernstige exacerbaties (incl. hospitalisaties) vastgelegd te worden (ABCD-kwadranten).

Figuur 1: The refined ABCD assessment tool for COPD



Bron: GOLD-richtlijn (2018).⁵

1.1.5 Standaardbehandeling / Vergelijkende behandeling

De in Nederland relevante richtlijnen voor de diagnostiek en behandeling van COPD zijn de NHG-standaard COPD, de NVALT-richtlijn Diagnostiek en behandeling van

COPD en de internationale GOLD-richtlijn.^{1,5,6} De NHG-standaard is gericht op de behandeling bij de huisarts en betreft de behandeling van matig tot ernstig COPD. Voor de behandeling van ernstig tot zeer ernstig COPD is de GOLD-richtlijn (Global Initiative of Chronic Obstructive Lung Disease) het meest relevant, versie 2018.⁵ Bij de behandeling van COPD-exacerbaties wordt onderscheid gemaakt in de behandeling van acute exacerbaties en de behandeling ter preventie van toekomstige exacerbaties.

Ter preventie van exacerbaties adviseren de richtlijnen om te starten met kort- en langwerkende luchtwegverwijders. Bij frequente exacerbaties ondanks gebruik van langwerkende luchtwegverwijders (LABA/LAMA) kunnen inhalatiecorticosteroiden (ICS) worden toegevoegd.^{1,5} Voor het starten van deze drievoudige inhalatietherapie is het niet relevant of de patiënt tevens chronische bronchitis heeft.⁷

Maximaal 5-10% van de COPD-patiënten ontwikkelt bij gebruik van LABA/LAMA/ICS longontstekingen. Het advies luidt dan om ICS te stoppen. Er is ook een groep patiënten die ICS vanwege overige bijwerkingen staakt.⁷

Sommige patiënten hebben -ondanks optimale drievoudige inhalatietherapie in maximale doseringen- toch frequent exacerbaties en persistente benauwdheid. Vaak zijn dit mensen met ernstig tot zeer ernstig COPD ($FEV_1 < 50\%$ van voorspeld). Naar schatting 5% van hen gebruikt chronisch orale corticosteroiden (OCS) omdat stoppen onmiddellijk leidt tot een nieuwe exacerbatie. Een chronische behandeling met OCS wordt, vanwege bijwerkingen en gebrek aan bewijs in de literatuur, bij voorkeur niet voorgeschreven.⁷

De subgroep met onvoldoende respons op optimale (maximale) drievoudige inhalatietherapie valt onder GOLD C3/D3. Als behandelopties adviseert de GOLD-richtlijn toevoeging van roflumilast (bij patiënten met chronische bronchitis en $FEV_1 < 50\%$ voorspeld) of behandeling met macroliden (bij voormalige rokers) te overwegen.⁵ Hierbij wordt meestal (off-label) een proefbehandeling met azitromycine ingezet (3 x per week in onderhoudsdosering 250 -500 mg). Voor de therapeutische aanbevelingen voor patiënten van GOLD kwadrant C- en D- is weinig direct bewijs. Wanneer meer data beschikbaar komen, zal GOLD de aanbevelingen opnieuw evalueren.

1.1.6 Roflumilast (Daxas®) 500 µg (microgram) filmomhulde tablet.

1.1.6.1 Geregistreerde indicatie

Roflumilast is geïndiceerd voor de onderhoudsbehandeling van ernstige chronische obstructieve longziekte (COPD) (post-bronchodilatoire $FEV_1 < 50\%$ van de voorspelde waarde) geassocieerd met chronische bronchitis bij volwassen patiënten met een voorgeschiedenis van frequente exacerbaties, als toevoeging aan een behandeling met bronchusverwijders.⁸

De fabrikant vraagt beoordeling van roflumilast aan voor een beperkte indicatie ten opzichte van de geregistreerde indicatie (zie 1.1.6.4).

1.1.6.2 Dosering

Tablet 500 µg oraal eenmaal per dag.⁸

1.1.6.3 Werkingsmechanisme

Roflumilast is een selectieve remmer van het enzym fosfodiësterase type 4 (PDE-4). PDE-4 is een cyclisch adenosine monofosfaat (cAMP)-metaboliserend enzym gevonden in structurele cellen en ontstekingscellen die belangrijk zijn in de pathogenese van COPD. In experimentele modellen leidt remming van PDE-4 tot verhoogde intracellulaire cAMP concentraties en vermindering van COPD-gerelateerde disfunctie van leukocyten, vasculaire gladde spiercellen in luchtwegen en longen, endotheliale cellen, luchtwegepitheelcellen en fibroblasten. Bij in-vitro-

stimulatie van humane neutrofielen, monocyten, macrofagen of lymfocyten onderdrukken roflumilast en de actieve metabooliet roflumilast N-oxide het vrijkomen van ontstekingsmediatoren.

1.1.6.4 Bijzonderheden

Het Zorginstituut heeft roflumilast (Daxas®) in 2010 beoordeeld en geadviseerd om het geneesmiddel niet in het basispakket op te nemen.⁹

Bij de initiële beoordeling heeft het Zorginstituut de therapeutische waarde van toevoeging van roflumilast vastgesteld voor alle patiënten met COPD geassocieerd met chronische bronchitis die ondanks bronchusverwijders nog frequent exacerbaties ondervinden (geregistreerde indicatie). De vergelijkende behandeling hierbij was inhalatiecorticosteroiden (ICS).¹⁰ Een conclusie over de klinische relevantie van een eventueel verschil in gunstige effecten tussen roflumilast en de inhalatiecorticosteroiden was toen niet mogelijk. Er waren geen direct vergelijkende studies met inhalatiecorticosteroiden, terwijl indirecte vergelijking bemoeilijkt werd door een verschil in kenmerken van patiëntengroepen in de voorliggende studies. Sinds 2010 zijn er nieuwe studies uitgevoerd, waarbij de resultaten aanleiding geven het geneesmiddel aan een herbeoordeling te onderwerpen. De herbeoordeling van roflumilast spitst zich toe op een subpopulatie van de (bredere) populatie waarvoor roflumilast geregistreerd is: aanvullende onderhoudsbehandeling van ernstig COPD geassocieerd met chronische bronchitis bij volwassen patiënten die ondanks optimale geïnhaleerde triple-therapie (LABA/LAMA/ICS) frequent^a exacerbaties houden (≥ 2 matige tot ernstige exacerbaties of ≥ 1 ziekenhuisopname in het voorafgaande jaar).

1.2 Vraagstelling literatuuronderzoek

1.2.1 Vraagstelling

Wat is de therapeutische waarde van roflumilast (Daxas®) als aanvullende onderhoudsbehandeling van ernstig COPD met frequente exacerbaties (≥ 2 matig tot ernstige exacerbaties of ≥ 1 ziekenhuisopname in het voorafgaande jaar), ondanks optimale geïnhaleerde triple therapie (LABA/LAMA/ICS), vergeleken met placebo (+ optimale geïnhaleerde triple therapie)? Dit is een meer beperkte indicatie dan de indicatie waarvoor roflumilast goedgekeurd is door de EMA.^{8,11}

1.2.2 Patiëntenpopulatie

Patiënten met ernstig COPD ($FEV_1 < 50\%$ van voorspeld) geassocieerd met chronische bronchitis, die ondanks optimale triple inhalatietherapie (LABA/LAMA/ICS) nog frequent exacerbaties behouden.

1.2.3 Interventie

Roflumilast, toegevoegd aan optimale geïnhaleerde triple therapie.

1.2.4 Behandeling waarmee wordt vergeleken

De behandeling waarmee wordt vergeleken is placebo, toegevoegd aan optimale geïnhaleerde triple therapie.

Macroliden zijn niet geregistreerd voor toepassing bij de genoemde patiëntenpopulatie. Er is beperkt bewijs voor azitromycine en de studies die beschikbaar zijn met dit geneesmiddel zijn uitgevoerd in een andere patiëntenpopulatie, waarbij geen subgroep analyses voor patiënten op triple therapie beschikbaar zijn. Uit resultaten van beschikbare studies met azitromycine lijkt dit geneesmiddel het meest effectief ter voorkoming van milde exacerbaties bij

^a **Frequente exacerbaties:** ≥ 2 exacerbaties (≥ 2 twee kuren prednisolon of antibioticum) of ≥ 1 ziekenhuisopname in het afgelopen jaar

patiënten met mild–matig COPD. Bij patiënten met ernstiger COPD die ICS gebruiken lijkt het minder effectief.^{12,13,14}

1.2.5 Relevante uitkomstmaten

DE EMA Richtlijn voor onderzoek naar COPD-geneesmiddelen benoemt matige of ernstige COPD exacerbaties als klinisch relevante eindpunten. Zowel frequentie als ernst van exacerbaties zijn belangrijk.¹⁵ Volgens de GOLD-richtlijn vormen exacerbaties tot op heden het belangrijkste eindpunt om de effectiviteit van ontstekingsremmende medicijnen, zoals roflumilast, vast te stellen.⁵ Een behandeling ter preventie van exacerbaties wordt als succesvol gezien wanneer:

- 1) het totale aantal matig*-tot-ernstige** COPD-exacerbaties afneemt, en
- 2) het aantal ziekenhuisopnames afneemt, en
- 3) het aantal patiënten bij wie behandeling faalt of die behandeling staken vanwege ongunstige effecten beperkt is.

*matig: behandeling noodzakelijk met orale of parenterale glucocorticosteroiden (met of zonder antibiotica).

**ernstig: ziekenhuisopname noodzakelijk en/of leidend tot overlijden.

De ERS-ATS richtlijn 2017 beveelt voor studies naar COPD (exacerbaties) onderzoek aan naar effecten op volgende uitkomstmaten.¹⁶ Omdat frequentie van (ernstige) exacerbaties in principe een lage incidentie heeft (gemiddeld 1,25 exacerbaties/jaar) wordt een klinisch relevant effect op exacerbaties uitgedrukt als relatieve maat (met bijbehorende Minimal Clinically Important Difference waarden):

exacerbaties:	relatieve risicoreductie 20%
mortaliteit:	relatieve risicoreductie 15%
ziekenhuisopnames:	relatieve risicoreductie 20%
behandelfalen:	relatieve risicoreductie 20%
ongunstige effecten:	relatieve risicoreductie 15%

Gerelateerd aan effecten op genoemde uitkomstmaten is het streven om het aantal orale stootkuren met corticosteroiden te verlagen en verdere verslechtering van de COPD te voorkomen, c.q. de afname van kwaliteit van leven tegen te gaan. Wanneer men behandelt om exacerbaties te voorkomen, wordt FEV₁ gezien als een minder relevante uitkomstmaat.^{5,7} Voor de beoordeling van roflumilast gelden als uitkomstmaten:^{17,18}

Cruciaal

- Aantal matig tot ernstige COPD exacerbaties per jaar;
- Aantal ernstige COPD exacerbaties per jaar;
- Percentage patiënten met ernstige ongunstige effecten
- Percentage patiënten met medicatie gerelateerde ongunstige effecten die leiden tot staken van behandeling.

Belangrijk

- Kwaliteit van Leven (QoL);
- Postbronchodilatoire FEV₁ verandering;
- Number needed to treat (NNT) om één matige of ernstige COPD-exacerbatie te voorkomen.

1.2.6 Relevante follow-up duur

Tenminste 24 weken (6 maanden).

1.2.7 Vereiste methodologische studiekenmerken

Gerandomiseerde, gecontroleerde klinische fase 3 of 4 studie.

2 Zoekstrategie & selectie van geschikte studies

2.1 Zoekstrategie

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) van het registratiedossier en de European Public Assessment Report (EPAR) van de European Medicines Agency (EMA).^{8,11,19} Tevens is er een literatuursearch verricht met de zoektermen: [COPD], [roflumilast], [Randomized Controlled Trial].

2.2 Databases & websites

De literatuursearch is doorgevoerd in Medline en de Cochrane Library voor de periode van 01-01-2010 tot 01-04-2018.

De websites van de volgende organisaties zijn gescreend betreffende uitgebrachte standpunten omtrent aanvullende onderhoudsbehandeling ernstig COPD met ernstige exacerbaties ondanks optimale triple therapie: NICE, SMC (Scottish Medicines Consortium), HAS, IQWiG, G-BA, EUnetHTA.

De websites van de volgende organisaties zijn gescreend betreffende richtlijnen voor aanvullende onderhoudsbehandeling ernstig COPD met ernstige exacerbaties ondanks optimale triple therapie: NVALT, NHG, ERS-ATS, GOLD, NICE.

2.3 Selectiecriteria

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

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

De literatuursearch op basis van de in paragraaf 2.1. geformuleerde zoektermen leverde 28 treffers op. Er zijn 26 studies geëxcludeerd op basis van de selectiecriteria.

De kenmerken van de geselecteerde geïncludeerde studies zijn weergegeven in **Bijlage 1**.

Bijlage 2 geeft de titels van de geëxcludeerde studies weer. Het betreffen studies zonder relevante klinische eindpunten, post-hoc analyses en studies bij specifieke klinische (sub)groepen die niet representatief zijn voor de in de PICOT gedefinieerde studiepopulatie.

De geïncludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in **Bijlage 3**.

3.2 Gunstige effecten

De Europese registratie en de initiële beoordeling van roflumilast door het Zorginstituut in 2010 zijn gebaseerd op studies met roflumilast als aanvullende behandeling bij een onderhoudsbehandeling met luchtwegverwijders (LABA en/of LAMA) bij patiënten met ernstig en zeer ernstig COPD.¹⁰ Voor deze beoordeling zijn uitsluitend studies relevant die het effect van roflumilast onderzocht hebben bij een subgroep van de hiervoor genoemde patiëntenpopulatie.

3.2.1 Evidentie

De REACT-studie en de RESPOND-studie hebben de effecten van roflumilast onderzocht, toegevoegd aan optimale inhalatietherapie met ICS/LABA±LAMA bij COPD-patiënten met een FEV₁ <50% van voorspeld en met chronische bronchitis, die ondanks huidige behandeling frequent exacerbaties hebben.^{8,17,18} Beide studies zijn 1-jaar durende, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde, parallel-groep, multicentrum onderzoeken. Alle patiënten gebruikten een constante dosis ICS/LABA combinatie gedurende de baseline en behandelperiode, al dan niet in combinatie met de LAMA tiotropium (REACT) of een andere LAMA (RESPOND). Patiënten waren ≥ 40 jaar, hadden ten minste 20 pakjaren gerookt, met diagnose COPD en ernstige obstructie (FEV₁/FVC <0,70 en FEV₁ ≤50% van voorspeld), symptomen van chronische bronchitis en ≥ 2 matig tot ernstige exacerbaties in het voorgaande jaar. Inclusiecriteria waren het gebruik van een combinatie van ICS/LABA gedurende minstens 12 maanden voorafgaand aan de studie (REACT) en voor beide studies gold het gebruik van een constante dosis ICS/LABA (vaste) combinatie gedurende minstens 3 voorafgaande maanden, naar keuze in combinatie met LAMA. Bij de analyse werd (vooraf gepland) naar LAMA-gebruik gestratificeerd.

Het primaire eindpunt in beide studies was de frequentie van matig-tot-ernstige COPD-exacerbaties. Secundaire eindpunten waren o.a. de postbronchodilatatoire FEV₁ verandering ten opzichte van baseline en de frequentie van ernstige COPD-exacerbaties. Daarnaast werd het welbevinden van patiënten aan de hand van de CATTM-score gemeten.

De vooraf gedefinieerde subpopulatie van de REACT-studie met drievoudige inhalatietherapie (LABA/LAMA/ICS) komt het meest overeen met de Nederlandse situatie. De RESPOND studie geldt als aanvullend bewijs voor de beoordeling van roflumilast:⁸

- De REACT-studie gebruikte als ICS/LABA fluticason/salmeterol 500/50 µg 2dd1. Deze dosering is de in Nederland voor COPD geregistreerde dosis.³³ De RESPOND-studie gebruikte 250/50 µg 2dd1;
- In de REACT-studie gebruikte 70% van de patiënten ICS/LABA/LAMA triple therapie, ten opzichte van 47% in de RESPOND-studie;

- De REACT-studie includeerde patiënten die minimaal 12 maanden ICS/LABA gebruikt hebben voor aanvang studie; in de RESPOND-studie was deze periode slechts 3 maanden. De periode van 3 maanden is te kort om het effect van ICS/LABA-behandeling te evalueren;
- De REACT-studie gebruikte filmomhulde tabletten (Europese toedieningsvorm), de RESPOND-studie niet-filmomhulde tabletten (toedieningsvorm VS-markt).

In de subpopulatie van de REACT studie met drievoudige inhalatietherapie geeft toevoeging van roflumilast een absolute reductie van gemiddeld 0,09 ernstige exacerbatie/patiënt/jaar (95%BI [0,08;0,10], $p < 0,00001$). Dit komt overeen met een relatieve reductie van 23,3% in aantal ernstige exacerbaties in vergelijking met placebo (RR=0,767 [0,595;0,989], $p = 0,041$). Het aantal matige tot ernstige exacerbaties werd gereduceerd met 11,9% (ITT-populatie). De PP-populatie reflecteert beter de populatie voor deze beoordeling van roflumilast, namelijk patiënten die daadwerkelijk volgens protocol zijn behandeld (dus tenminste 12 mnd vooraf ICS/LABA/LAMA **en** post-bronchodilatatoire FEV₁ > 50%).²⁰ Voor hen gold een reductie van 20,1% van het aantal matige tot ernstige exacerbaties vergeleken met placebo (RR 0,799 [0,670;0,952] $p = 0,0122$).^{17,20,21}

Binnen de REACT subpopulatie met triple therapie is ook de groep patiënten met een eerdere ziekenhuisopname voor COPD geanalyseerd. Roflumilast toevoeging leidt tot een klinisch relevante relatieve reductie van 35% in aantal ernstige exacerbaties vergeleken met placebo (RR=0,65; [0,48;0,89], $p = 0,026$). De frequentie van matige tot ernstige exacerbaties werd gereduceerd met 22% (RR=0,78, $p = 0,043$).^{17,20}

In de REACT subpopulatie met triple therapie resulteerde toevoeging van roflumilast in een significante verbetering voor het secundaire eindpunt postbronchodilatatoire FEV₁. Na 52 weken was de FEV₁ met 59 ml ([39;79], $p < 0,0001$) toegenomen ten opzichte van de baseline waarde vergeleken met de placebo-groep.^{17,20,22} De resultaten van de CATTM-score (welbevinden) zijn voor de subpopulatie niet bekend. In de totale REACT-populatie werd geen significant verschil gevonden voor de CATTM-score tussen roflumilast en placebo.

De resultaten voor de subpopulatie van REACT zijn weergegeven in **Tabel 1**.

Tabel 2 laat de kwaliteitsbeoordeling zien van de resultaten van de studie per uitkomstmaat.

Op verzoek van NICE is voor het primaire eindpunt een analyse uitgevoerd op de gepoolde resultaten van de REACT- en de RESPOND-studie voor subpopulaties die LABA/LAMA/ICS gebruikten. Zie **Tabel 3**. De analyse is gebaseerd op individuele patiëntdata. De baseline patiëntkarakteristieken zijn evenwichtig verdeeld tussen de gepoolde behandelgroep en de gepoolde placebo-groep.²³

Tabel 1: Gunstige effecten van roflumilast vergeleken met placebo (+ optimale triple therapie) als aanvullende onderhoudsbehandeling bij patiënten met ernstig COPD en frequente exacerbaties ondanks optimale triple therapie, na 52 weken (*REACT-studie*, Martinez 2015).^{17,20,21}

	<i>roflumilast (+optimale triple therapie)</i> <i>ITT populatie</i> <i>[95%BI]</i> <i>(n = 677)</i>	<i>placebo (+ optimale triple therapie)</i> <i>ITT populatie</i> <i>[95% BI]</i> <i>(n=669)</i>	<i>roflumilast vs placebo</i> <i>RR [95%BI]</i> <i>p</i>
primair eindpunt			
Aantal ernstige COPD exacerbaties/patiënt/jaar [#]	0,287 [0,237;0,347] n= 125 [‡]	0,375 [0,315;0,443] n= 152 [‡]	0,767 [0,595;0,989] p=0,041
Aantal matig tot ernstige COPD exacerbaties/patiënt/jaar [*]	0,901 [0,799;1,016] n= 286 [§]	1,023 [0,918;1,141] n= 320 [§]	0,881 [0,749;1,036] p=0,125
<i>Subgroep met tenminste één eerdere ziekenhuisopname voor COPD</i>	<i>(n= 230)</i>	<i>(n= 224)</i>	
Aantal ernstige COPD exacerbaties/patiënt/jaar [#]	0,45	0,70	0,65; [0,48;0,89] p=0,026*
Aantal matig tot ernstige COPD exacerbaties/patiënt/jaar [*]	1,04	1,34	0,78; p=0,043
secundair eindpunt			
Verbetering postbronchodilatoire FEV ₁ t.o.v. baseline			Δ 59 ml [39;79] p<0,0001
RR: Rate Ratio			
# : gebaseerd op negatief binomiaal regressie model			
* : gebaseerd op Poisson regressie model			
‡ : aantal patiënten met tenminste één ernstige exacerbatie			
§ : aantal patiënten met tenminste één matig tot ernstige exacerbatie			

Tabel 2: GRADE evidence profiel van roflumilast (+triple therapie) versus placebo (+triple therapie) bij patiënten met COPD en frequente exacerbaties

Beoordeling kwaliteit van bewijs							Aantal/patiënt		Effect		Kwaliteit van bewijs	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	roflumilast (+triple therapie)	placebo (+triple therapie)	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Ernstige exacerbaties per jaar (follow up: 52 weken; schaal van: 0 tot 2)												
1	gerandomiseerde trial	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^a	niet gevonden	0,287	0,375	23,3% minder exacerbaties (40,5% minder tot 1,1% minder)	0,09 exacerbaties minder (0,10 minder tot 0,08 minder)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL
Matig tot ernstige exacerbaties per jaar (follow up: 52 weken; schaal van: 0 tot 2)												
1	gerandomiseerde trial	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^a	niet gevonden	0,901	1,023	11,9% minder exacerbaties (25,1% minder tot 3,6% meer)	0.12 exacerbaties minder (0,11 minder tot 0,13 minder)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL
Ernstige exacerbaties per jaar bij patiënten met ≥ 1 ziekenhuisopname voorgaande jaar (follow up: 52 weken; schaal van: 0 tot 2)												

Beoordeling kwaliteit van bewijs							Aantal/patiënt		Effect		Kwaliteit van bewijs	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	roflumilast (+triple therapie)	placebo (+triple therapie)	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
1	gerandomiseerde trial	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^a	niet gevonden	0,45	0,7	35% minder exacerbaties (52% minder tot 11% minder)	0,25 exacerbaties minder (0,26 minder tot 0,24 minder)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL
Incidentie ernstige ongunstige effecten (follow up: 52 weken)												
1	gerandomiseerde trial	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	249/968 (25,7%)	285/967 (29,5%)	RR 0,87 (0,76 tot 1,01)	38 minder per 1.000 (van 3 meer tot 71 minder)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL
Incidentie ongunstige effecten die leiden tot staken medicatie (follow up: 52 weken)												
1	gerandomiseerde trial	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	104/968 (10,7%)	52/967 (5,4%)	RR 2,00 (1,45 tot 2,75)	54 meer per 1.000 (van 24 meer tot 94 meer)	⊕⊕⊕⊕ HOOG	CRUCIAAL

CI: Confidence interval; **RR:** Risk Ratio

Uitleg noten:

a. 95%BI voor relatief effect overlapt eenzijdig grens van klinische relevantie (+20%; -20%). Kwaliteit van bewijs verlaagt daardoor met één niveau.

b. 95%BI voor RR overlapt eenzijdig grens van klinische relevantie voor ernstige ongunstige effecten (= 0,85). Kwaliteit van bewijs verlaagt daardoor met één niveau.

Tabel 3: Gunstige effecten van roflumilast vergeleken met placebo (+ optimale triple therapie) als aanvullende onderhoudsbehandeling bij patiënten met ernstig COPD en frequente ernstige exacerbaties ondanks optimale triple therapie, na 52 weken (gepoolde data *REACT-* en *RESPOND*-studies).^{22,23}

	<i>roflumilast (+optimale triple therapie)</i> <i>ITT populatie</i> <i>[95%BI]</i> <i>(n = 2147)</i>	<i>placebo (+ optimale triple therapie)</i> <i>ITT populatie</i> <i>[95%BI]</i> <i>(n=2140)</i>	<i>roflumilast vs placebo</i> <i>RR [95%BI]</i> <i>p</i>
primair eindpunt			
Aantal ernstige COPD exacerbaties/patiënt/jaar [#]	0,32 [0,27;0,37] n= 1225 [¥]	0,37 [0,32;0,43] n= 1215 [¥]	0,86 [0,70;1,05] p=0,137 [#]
Aantal matig tot ernstige COPD exacerbaties/patiënt/jaar [#]	1,21 [1,11;1,33] n= 1225 [¥]	1,37 [1,26;1,49] n= 1215 [¥]	0,89 [0,78;1,00] p=0,056 [#]
Aantal matige COPD exacerbaties/patiënt/jaar [#]	0,77 [0,70;0,85] n= 1225 [¥]	0,84 [0,77;0,92] n= 1215 [¥]	0,92 [0,81;1,05] p=0,220 [#]
<i>Subgroep met tenminste één eerdere ziekenhuisopname voor COPD</i>	(n= 444)	(n= 405)	
Aantal ernstige COPD exacerbaties/patiënt/jaar [#]	0,48 [0,39;0,60]	0,73 [0,60;0,89]	0,66 [0,49;0,88] p=0,004 [#]
Aantal matig tot ernstige COPD exacerbaties/patiënt/jaar [#]	1,28 [1,10;1,49]	1,72 [1,49;1,99]	0,74 [0,60;0,92] p=0,005 [#]
Aantal matige COPD exacerbaties/patiënt/jaar [#]	0,66 [0,56;0,79]	0,77 [0,65;0,91]	0,86 [0,68;1,09] p=0,214 [#]
RR: Rate Ratio			
# : gebaseerd op negatief binomiaal regressie model			
¥ : aantal patiënten met tenminste één exacerbatie			

3.2.2 Discussie

In **Tabel 1** is te zien dat bij de subgroep van patiënten uit de REACT-studie met ernstig en zeer ernstig COPD, die ondanks drievoudige inhalatietherapie (LABA/LAMA/ICS) nog steeds frequent exacerbaties hebben, toevoeging van roflumilast leidt tot:

- Een vermindering van ernstige exacerbaties (exacerbaties gevolgd door ziekenhuisopname en/of overlijden) van 23,3% (RR=0,767; p=0,0406);
- Een niet statistisch significante vermindering van matige tot ernstige exacerbaties met 11,9% (RR 0,881; p=0,1252) in de ITT-populatie. Voor de PP-populatie leidt toevoeging van roflumilast aan LABA/LAMA/ICS tot een statistisch significante reductie van 20,1% in het aantal matige tot ernstige exacerbaties vergeleken met placebo (RR=0,799; p=0,0122);
- Een verbetering van de postbronchodilatatoire FEV₁ met 59 mL ([39;79], p <0,0001) ten opzichte van baseline versus placebo. Deze verbetering werd na 4 weken bereikt en hield aan tot en met 52 weken.

Tevens is te zien dat bij patiënten met ernstig en zeer ernstig COPD op triple therapie die in het voorafgaande jaar een ziekenhuisopname hadden vanwege een exacerbatie toevoeging van roflumilast aan de behandeling leidt tot:

- Een vermindering van ernstige exacerbaties met 35% (RR=0,65; p=0,026) in de ITT-populatie;
- Een vermindering van matige tot ernstige exacerbaties met 22% (RR=0,78; p=0,043) in de ITT-populatie.

Tabel 2 laat de kwaliteitsbeoordeling zien van de resultaten van de REACT studie per uitkomstmaat. Op basis van de in de ERS-ATS richtlijn voor COPD geformuleerde grens van 20% voor klinisch relevante effecten op de frequentie van exacerbaties kan geconcludeerd worden dat de puntschatter voor het effect van roflumilast op ernstige exacerbaties in de triple therapie groep (reductie 23,3%) een klinisch relevant effect weerspiegelt.¹⁶ Het 95% betrouwbaarheidsinterval [1,1;40,5] overlapt de klinische relevantiegrens aan één zijde. De kwaliteit van het bewijs voor dit effect wordt daardoor met één niveau verlaagd vanwege onnauwkeurigheid en is daardoor redelijk.

Voor het effect op matig tot ernstige exacerbaties werd geen significant verschil in effect gevonden tussen roflumilast en placebo.

Voor het effect van roflumilast bij een subgroep van patiënten met minimaal één ziekenhuisopname in het voorafgaande jaar werd een significant, klinisch relevant effect gevonden van 35% vermindering in frequentie van exacerbaties. Het 95% betrouwbaarheidsinterval [11;52] overlapt aan één zijde de klinische relevantiegrens. De kwaliteit van dit bewijs wordt met één niveau verlaagd vanwege onnauwkeurigheid en is daardoor redelijk.

Deze resultaten bij patiënten uit de subgroep met triple therapie zijn consistent met de resultaten bij de volledige REACT-studiepopulatie (LABA/ICS±LAMA) en met de resultaten van de gepoolde resultaten van de REACT- en RESPOND-studies (alleen patiënten met triple therapie).

Tabel 3 geeft de gepoolde resultaten op verzoek van NICE weer. De gepoolde studiedata tonen aan dat toevoeging van roflumilast leidt tot een reductie van 14% (RR=0,86 [0,70;1,05], p=0,137) in het aantal ernstige exacerbaties vergeleken met placebo. Het aantal matige tot ernstige exacerbaties neemt af met 11%. Deze resultaten zijn statistisch niet significant noch klinisch relevant.²³ Voor patiënten binnen de gepoolde subgroepen met tenminste één eerdere ziekenhuisopname leidt toevoeging van roflumilast aan triple therapie tot een reductie van 34% (RR=0,66 [0,49;0,88], p=0,004) in het aantal ernstige exacerbaties vergeleken met placebo. Het aantal matige tot ernstige exacerbaties neemt af met 26% (RR=0,74 [0,60;0,92], p=0,005). Deze verschillen zijn statistisch significant.²²

Op grond van deze gepoolde analyse concludeerde NICE dat roflumilast de frequentie van matige tot ernstige exacerbaties klinisch relevant vermindert bij patiënten met een eerdere hospitalisatie in vergelijking met placebo.²⁴

De resultaten van roflumilast toegevoegd aan triple therapie zijn vergelijkbaar met de effecten bij de totale studiepoulatie. In de overall REACT-studiepoulatie leidt toevoeging van roflumilast aan inhalatietherapie (LABA/ICS±LAMA) tot een klinisch relevante reductie van het aantal ernstige exacerbaties (waarvoor ziekenhuisopnames noodzakelijk zijn) met respectievelijk 24,3% (RR=0,757 [0,601;0,952], p=0,0175). Het effect op de ernstige exacerbaties is groter als patiënten een voorafgaande ziekenhuisopname als gevolg van COPD-exacerbatie achter de rug hebben, namelijk 34,9% (RR=0,651 [0,477;0,887], p=0,007). Het NNT om één ernstige resp. matig tot ernstige COPD-exacerbatie per patiënt/jaar te voorkomen, is 15 resp. 9. Voor patiënten met eerdere ziekenhuisopname is de NNT om een ernstige exacerbatie te voorkomen 4,8.¹⁷ Deze effecten zijn klinisch relevant op grond van de criteria zoals in paragraaf 1.2.5 vermeld.

3.2.3 Conclusie

Op basis van de REACT-studie verlaagt roflumilast, toegevoegd aan de onderhoudsbehandeling van patiënten met ernstig en zeer ernstig COPD geassocieerd met chronische bronchitis die ondanks drievoudige inhalatietherapie met LABA/LAMA/ICS frequente exacerbaties hebben, significant het aantal ernstige exacerbaties (reductie 23,3%) ten opzichte van alleen drievoudige inhalatietherapie en dit is waarschijnlijk een klinisch relevant effect.

Roflumilast heeft waarschijnlijk geen klinisch relevant effect op matige tot ernstige exacerbaties bij deze patiëntengroep. Echter, bij een subgroep van patiënten met minimaal één ziekenhuisopname in het voorafgaande jaar, geeft toevoeging van roflumilast een significante verlaging van het aantal ernstige exacerbaties (reductie 35%) en van het aantal matige tot ernstige exacerbaties (reductie 22%) in vergelijking met alleen drievoudige inhalatietherapie, en dit is waarschijnlijk een klinisch relevant effect.

Deze resultaten zijn consistent met de resultaten van de volledige studie-poulatie (LABA/ICS ± LAMA) van de REACT-studie en met de resultaten van de gepoolde data uit de REACT en de RESPOND-studies.

3.3 Ongunstige effecten

De bijwerkingen die zich manifesteerden in de REACT- en de RESPOND-studies waarbij roflumilast werd toegevoegd aan een combinatie van LABA/ICS±LAMA waren vergelijkbaar met bijwerkingen die werden gezien in eerdere studies met roflumilast.^{8,10,17,18} De CHMP van EMA heeft in 2015 Periodic Safety Update Reports geëvalueerd (o.a. meldingen van paniekaanvallen en –stoornissen) en vastgesteld dat de baten-risico balans voor roflumilast positief blijft.²⁵

3.3.1 Evidentie

Tijdens de REACT-studie overleden 17 patiënten (1,8%) in de roflumilast-groep en 18 patiënten (1,9%) in de placebogroep (ongeacht de oorzaak) en 7 patiënten (0,7%) in beide groepen als gevolg van een COPD-exacerbatie.

In de roflumilast- en de placebogroep kregen 648 patiënten (66,9%) resp. 572 patiënten (59,2%) last van ten minste één ongewenst effect.

Ernstige ongunstige effecten rapporteerden 249 (26%) patiënten in de roflumilast groep en 285 (30%) in de placebo groep (RR=0,87 [0,76;1,01] p=0,07), een statistisch niet significant verschil.¹⁷

De voornaamste redenen voor patiënten om te stoppen met de studie waren terugtrekking van de toestemming en ongunstige of ongewenste effecten of voorvallen. In de roflumilast groep stopte 11% van de patiënten met de

studiemedicatie tegenover 5% in de placebogroep (RR 2,00; 95%BI [1,45;2,75], $p < 0,0001$). Aard en frequentie van de ongunstige effecten in de REACT studie komen overeen met de reeds eerder gevonden ongunstige effecten bij roflumilast. In eerdere klinische COPD-studies met roflumilast ondervond ongeveer 16% van de patiënten bijwerkingen met roflumilast (vergeleken met 5% bij placebo). De meest frequent gerapporteerde bijwerkingen waren diarree (5,9%), gewichtsverlies (3,4%), misselijkheid (2,9%), abdominale pijn (1,9%) en hoofdpijn (1,7%). Het merendeel van deze bijwerkingen was mild tot matig. De bijwerkingen kwamen voornamelijk voor in de eerste weken van de behandeling en verdwenen meestal bij voortzetten van de behandeling. Een overzicht van de bijwerkingen geeft **Tabel 4**.

Tabel 4: Ongunstige effecten van roflumilast vergeleken met placebo (+ optimale triple therapie) als aanvullende onderhoudsbehandeling bij patiënten met ernstig COPD en frequente exacerbaties ondanks optimale inhalatie-therapie.^{8,17,18}

	<i>roflumilast + inhalatie-therapie</i> (n = 968)	<i>placebo + inhalatie-therapie</i> (n = 967)
Meest frequent (≥ 1:100 - < 1:10)	Aantal (%)	Aantal (%)
COPD exacerbatie	145 (15%)	185 (19%)
Diarree	99 (10%)	35 (4%)
Gewichtsverlies	88 (9%)	27 (3%)
Misselijkheid	55 (6%)	15 (2%)
Nasofaryngitis	52 (5%)	52 (5%)
Hoofdpijn	40 (4%)	21 (2%)
Pneumonie	39 (4%)	45 (5%)
Verminderde eetlust	36 (4%)	5 (1%)
Sterfgeval t.g.v. COPD exacerbatie	7 (1%)	7 (1%)
Sterfgeval t.g.v. CVE en onbekende oorzaak	10 (1%)	11 (1%)
Zeldzaam en ernstig (≥1/10.000 - <1/1.000)		
Suïcidale gedachten en gedrag*	< 0,1%	

*: Gebaseerd op zeldzame voorvallen van suïcidale gedachten en gedrag, inclusief suïcide, in klinische studies en postmarketing meldingen.

3.3.2 Discussie

In de REACT studie was het verschil in de incidentie van ernstige ongunstige effecten tussen de roflumilast- en de placebogroep niet significant. Er is wel een duidelijk nadeel voor roflumilast versus placebo in de incidentie van ongunstige effecten die in de studie tot stoppen van de medicatie hebben geleid. Het bewijs hiervoor is hoog van kwaliteit (zie **Tabel 2**).

Experts geven aan dat patiënten die beginnen met roflumilast voornamelijk vanwege gastro-intestinale bijwerkingen (met name diarree) willen stoppen.⁷ Deze bijwerkingen komen vooral voor in de eerste weken van de behandeling, maar verdwijnen bij de meeste patiënten na verloop van tijd, indien ze de medicatie continueren.⁸

Gewichtsverlies

Gewichtsverlies is een relevante bijwerking van roflumilast. Deze bijwerking staat los van het optreden van diarree en misselijkheid. In eerdere studies met roflumilast kwam daling van het lichaamsgewicht frequenter voor bij de patiënten behandeld met roflumilast vergeleken met de patiënten die placebo kregen, met gemiddeld gewichtsverlies van 2,17 kg.²⁶ De gewichtsverandering trad op in de eerste 6 mnd en vlakke daarna af, de grootste daling trad op bij patiënten met een BMI >30. Na staken van roflumilast bereikten de meeste patiënten na 3 mnd weer hun oude gewicht.⁸

In de REACT-studie was lichaamsgewicht een vooraf gespecificeerd veiligheids-eindpunt. Het gemiddelde gewichtsverlies in de behandelarm met roflumilast was 2,65 kg (SD 4,37) tegenover 0,15 kg (SD 3,69) in de placebogroep, een gewichtsverlies in dezelfde orde van grote als in de eerdere studies. Het lichaamsgewicht van patiënten herstelde zich deels na het stoppen met roflumilast gedurende de 3 mnd follow-up en bleek relatief stabiel in patiënten die roflumilast continueerden na afloop van de studie. Bij COPD komt zowel over- als ondergewicht voor. Patiënten met emfyseem hebben vaak een laag lichaamsgewicht terwijl patiënten met chronische bronchitis gekenmerkt worden door een zwaarlijvig postuur. Onderzoek toont aan dat 20-40% van de COPD-patiënten ondervoed is en ca. 30% obees is.^{27,28} Voor ondervoede patiënten kan de bijwerking gewichtsverlies risicovol zijn aangezien een laag BMI geassocieerd is met een slechtere prognose van COPD. Voor obese COPD patiënten kan gewichtsverlies juist een voordeel zijn.

Psychiatrische bijwerkingen

Roflumilast wordt geassocieerd met een verhoogd risico op psychiatrische stoornissen: slapeloosheid, angst, zenuwachtigheid en depressie. Zeldzame gevallen van suïcidale gedachten en gedrag, met inbegrip van suïcide, traden op bij patiënten met of zonder voorgeschiedenis van depressie, doorgaans binnen de eerste weken van behandeling. Omdat patiënten met COPD over het algemeen vaak onderhevig zijn aan stemmingswisselingen, inherent aan de ziekte die een negatieve invloed heeft op de kwaliteit van leven, is het belangrijk symptomen van depressie ten gevolge van roflumilast te onderscheiden. Vragenlijsten zoals HADS maken het mogelijk verandering in symptomen van depressie tijdig te herkennen.

Het Risk Management Plan van EMA beschrijft de noodzakelijke maatregelen die de fabrikant moet treffen om het risico op gewichtsverlies en het risico op psychiatrische bijwerkingen bij behandeling met roflumilast te minimaliseren. Hieronder valt het verstrekken van educatief materiaal aan voorschrijvers en een patiëntenkaart aan elke gebruiker van roflumilast.²⁹ Hierin wordt elke gebruiker van roflumilast erop gewezen zijn/haar arts op de hoogte te stellen van (een voorgeschiedenis van) slapeloosheid, angst, depressie en suïcidale gedachten of gedrag en zijn/haar gewicht te monitoren.

3.3.3 Conclusie

De meest frequent gerapporteerde bijwerkingen in de klinische studies met roflumilast zijn diarree (5,9%), gewichtsverlies (3,4%), misselijkheid (2,9%), abdominale pijn (1,9%) en hoofdpijn (1,7%).^{8,17,18} Het merendeel van deze bijwerkingen was mild tot matig maar gastro-intestinale bijwerkingen kunnen aanleiding zijn om te stoppen met de medicatie. De meeste bijwerkingen manifesteren zich voornamelijk in de eerste weken van de behandeling en verdwijnen meestal bij het voortzetten van de behandeling.

Toevoeging van roflumilast aan optimale inhalatietherapie leidt waarschijnlijk niet tot een klinisch relevant verschil in de incidentie van ernstige ongunstige effecten in vergelijking met alleen inhalatie-therapie. Aard en frequentie van de ongunstige effecten in de REACT studie komen overeen met de reeds eerder gevonden ongunstige effecten bij roflumilast.

Tot slot vermeldt de productinformatie dat de relatie tussen roflumilast en het risico op suïcide niet kan worden uitgesloten. Het Risk Management Plan beschrijft de noodzakelijke maatregelen om het risico op gewichtsverlies en op psychiatrische bijwerkingen bij behandeling met roflumilast te minimaliseren. Het veiligheidsprofiel voor roflumilast is na registratie niet gewijzigd op basis van gegevens uit farmacovigilantie en studieresultaten over roflumilast, toegevoegd aan meervoudige inhalatietherapie.^{17,18}

3.4 Ervaring

In Europa is roflumilast geregistreerd sinds 2010 en in de VS sinds 2011. In Nederland gebruiken ca. 60 patiënten het geneesmiddel. De ervaring in Nederland is daarom beperkt. Wereldwijd is er meer ervaring. De cumulatieve blootstelling aan roflumilast sinds de handelvergunning wordt geschat op ca. 804.500 patiëntjaren.³⁰ De ervaring met roflumilast is weergegeven in **Tabel 5**.

Tabel 5: Ervaring met roflumilast vergeleken met placebo (+ optimale triple therapie)

	<i>roflumilast</i>
<i>beperkt:</i> < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)	
<i>voldoende:</i> ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren	X
<i>ruim:</i> > 10 jaar op de markt	

3.4.1 Conclusie

De ervaring met roflumilast in Nederland is beperkt. Wereldwijd is de ervaring met roflumilast voldoende.

3.5 Toepasbaarheid⁸

Contra-indicaties

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

Specifieke groepen

- Er zijn onvoldoende gegevens over gebruik van roflumilast bij licht gestoorde leverfunctie (Child Pugh A);
- Voor kinderen jonger dan 18 jaar is er geen indicatie;
- Roflumilast dient niet tijdens de zwangerschap gebruikt te worden.

Interacties

- Het gebruik van sterke cytochroom-P450 enzym-induceerders kan de therapeutische werkzaamheid van roflumilast verminderen;
- Een combinatie van roflumilast met CYP1A2/3A4-inhibitor enoxacine en/of de CYP1A2/2C19/3A4-inhibitors cimetidine en fluvoxamine kan leiden tot een verhoging van de blootstelling en aanhoudende intolerantie.

Waarschuwingen en voorzorgen⁸

- vanwege de bijwerking gewichtsverlies is terughoudendheid vereist met roflumilast bij patiënten met een lage BMI. Gewichtsverlies is geassocieerd met een slechtere prognose van COPD. De aanbeveling luidt om bij behandeling met roflumilast van patiënten met ondergewicht het lichaamsgewicht bij elk bezoek te controleren en regelmatige zelfcontrole te adviseren. Bij onverklaarbaar en klinisch zorgwekkend gewichtsverlies is het belangrijk om de inname van roflumilast te stoppen en het lichaamsgewicht te blijven monitoren;
- roflumilast wordt niet aanbevolen bij patiënten met een voorgeschiedenis van depressie geassocieerd met suïcidale gedachten of gedrag. Dit is met name aan de orde bij (gepland) gebruik van andere geneesmiddelen die mogelijk psychiatrische bijwerkingen hebben. Patiënten en hun verzorgers dienen elke relevante verandering in gedrag of stemming en elke suïcidale gedachte terstond te melden aan de arts. Bij nieuwe of verergerde psychiatrische symptomen, suïcidale gedachten of poging tot suïcide luidt het advies om de behandeling met roflumilast te stoppen;
- alle patiënten moeten geïnformeerd worden over de risico's van roflumilast en de voorzorgsmaatregelen voor veilig gebruik en aan hen moet een patiëntenkaart worden verstrekt voordat met het gebruik van roflumilast wordt gestart;
- roflumilast is niet geïndiceerd als rescuemedicatie voor de verlichting van acute bronchospasmen;
- bijwerkingen als diarree, misselijkheid, abdominale pijn en hoofdpijn komen met name voor tijdens de eerste weken van de behandeling en verdwijnen meestal bij voortzetting van de behandeling. Behandeling met roflumilast dient daarom opnieuw te worden geëvalueerd in geval van aanhoudende intolerantie. Meer kans hierop hebben groepen met een hogere blootstelling zoals Afro-Amerikaanse, niet-rokende vrouwen of patiënten gelijktijdig behandeld met CYP1A2/2C19/3A4-inhibitors (zoals fluvoxamine en cimetidine) of de CYP1A2/3A4-remmer enoxacine;
- een behandeling met roflumilast kan het risico op slaapstoornissen (voornamelijk insomnia) verhogen bij patiënten die bij aanvang een lichaamsgewicht van <60 kg hebben, omdat de totale PDE4-remmende activiteit bij deze patiënten hoger is.

Overig

Roflumilast moet niet worden gestart of gestaakt worden bij:

- ernstige immunologische ziekten (zoals hiv-infectie, multiple sclerose, lupus erythematosus, progressieve multifocale leukoencefalopathie);
- ernstige acute infectieziekten, kanker (behalve bij basaalcelcarcinoom) of,
- bij patiënten die behandeld worden met immunosuppressieve geneesmiddelen (bv. methotrexaat, azathioprine, infliximab, etanercept of orale corticosteroiden die langdurig gebruikt worden; behalve korte-termijn systemische corticosteroiden);
- indien patiënten lijden aan nieuwe of verergerde psychiatrische symptomen, of suïcidale gedachten of een poging tot suïcide worden geïdentificeerd.

Roflumilast wordt niet aangeraden bij:

- patiënten met congestief hartfalen (NYHA-graden 3 en 4);
- patiënten met een voorgeschiedenis van depressie geassocieerd met suïcidale gedachten of gedrag;

- combinatiebehandeling met theofylline.

3.5.1 Conclusie

Roflumilast is gecontra-indiceerd bij matige of ernstige leverfunctiestoornissen en moet niet worden gestart of gestaakt worden bij ernstige immunologische ziekten, ernstige acute infectieziekten, kanker, bij patiënten die behandeld worden met immunosuppressieve geneesmiddelen of indien patiënten lijden aan nieuwe of verergerde psychiatrische symptomen, of suïcidale gedachten of een poging tot suïcide worden geïdentificeerd. Vanwege de bijwerking gewichtsverlies is terughoudendheid vereist met roflumilast bij patiënten met een lage BMI. Roflumilast wordt niet aangeraden bij congestief hartfalen of een voorgeschiedenis van depressie geassocieerd met suïcidale gedachten of gedrag. Combinatiebehandeling met theofylline wordt eveneens afgeraden. Het lichaamsgewicht bij patiënten met ondergewicht dient bij elk bezoek gecontroleerd te worden en alle patiënten die roflumilast gebruiken dienen hun lichaamsgewicht regelmatig zelf te controleren.

3.6 Gebruiksgemak

Roflumilast is in Nederland beschikbaar als filmomhulde tablet. De aanbevolen dosis is 500 µg. De inname van roflumilast is eenmaal per dag oraal. Het gebruiksgemak van roflumilast is weergegeven in **Tabel 6**.

Tabel 6: Gebruiksgemak van roflumilast vergeleken met placebo (+ optimale triple therapie)

	<i>roflumilast</i>
Toedieningswijze	oraal
Toedieningsfrequentie	1x daags

3.7 Eindconclusie therapeutische waarde

Op basis van de REACT-studie verlaagt roflumilast, toegevoegd aan de onderhoudsbehandeling van patiënten met ernstig en zeer ernstig COPD geassocieerd met chronische bronchitis die ondanks drievoudige inhalatietherapie met LABA/LAMA/ICS frequente exacerbaties hebben, significant het aantal ernstige exacerbaties (reductie 23,3%) ten opzichte van alleen drievoudige inhalatietherapie en dit is waarschijnlijk een klinisch relevant effect.

Roflumilast heeft waarschijnlijk geen klinisch relevant effect op matige tot ernstige exacerbaties bij deze patiëntengroep. Echter, bij een subgroep van patiënten met minimaal één ziekenhuisopname in het voorafgaande jaar, geeft toevoeging van roflumilast een significante verlaging van het aantal ernstige exacerbaties (reductie 35%) en van het aantal matige tot ernstige exacerbaties (reductie 22%) in vergelijking met alleen drievoudige inhalatietherapie, en dit is waarschijnlijk een klinisch relevant effect.

Deze resultaten zijn consistent met de resultaten van de volledige studie-populatie (LABA/ICS ± LAMA) van de REACT-studie en met de resultaten van de gepoolde data uit de REACT en de RESPOND-studies.

De meest frequent gerapporteerde bijwerkingen in de klinische studies met roflumilast zijn diarree (5,9%), gewichtsverlies (3,4%), misselijkheid (2,9%), abdominale pijn (1,9%) en hoofdpijn (1,7%). Het merendeel van deze bijwerkingen

was mild tot matig maar gastro-intestinale bijwerkingen kunnen aanleiding zijn om te stoppen met de medicatie. De meeste bijwerkingen manifesteren zich voornamelijk in de eerste weken van de behandeling en verdwijnen meestal bij het voortzetten van de behandeling.

Toevoeging van roflumilast aan optimale inhalatietherapie leidt waarschijnlijk niet tot een klinisch relevant verschil in de incidentie van ernstige ongunstige effecten in vergelijking met alleen inhalatie-therapie. Aard en frequentie van de ongunstige effecten in de REACT studie komen overeen met de reeds eerder gevonden ongunstige effecten bij roflumilast. Het veiligheidsprofiel voor roflumilast is na registratie niet gewijzigd op basis van gegevens uit farmacovigilantie en studieresultaten over roflumilast, toegevoegd aan meervoudige inhalatietherapie. Een relatie tussen het risico op suïcide en roflumilast kan niet worden uitgesloten. Het Risk Management Plan beschrijft de noodzakelijke maatregelen om het risico op gewichtsverlies en de kans op zeldzame psychiatrische bijwerkingen bij behandeling met roflumilast te minimaliseren. Vanwege de bijwerking gewichtsverlies is terughoudendheid vereist met roflumilast bij COPD patiënten met een lage BMI aangezien gewichtsverlies bij hen geassocieerd is met een slechtere prognose van COPD. Patiënten die voor roflumilast in aanmerking komen zijn mensen met ernstig tot zeer ernstig COPD met frequente exacerbaties ondanks triple therapie. Voor elke individuele patiënt binnen deze groep is een afweging nodig van de mogelijke risico's tegen de voordelen van het mogelijk voorkomen van exacerbaties en ziekenhuisopnames.

4 Voorlopig advies Farmacotherapeutisch Kompas

4.1 Oud advies

Bij *COPD* zijn de belangrijkste stappen bij de behandeling: stoppen met roken en voldoende bewegen. In eerste instantie (bij een lichte ziektelast) start met een kortwerkende luchtwegverwijder: ipratropium of een β 2-sympathicomimeticum. Bij aanhoudende klachten en/of exacerbaties is onderhoudsbehandeling met een langwerkende luchtwegverwijder (parasymphaticolyticum, β 2-sympathicomimeticum) aangewezen. Bij frequente ernstige exacerbaties (≥ 2 behandelingen/jaar of ≥ 1 ziekenhuisopname/jaar) kan naast de langwerkende luchtwegverwijder een proefbehandeling met inhalatiecorticosteroiden worden gestart. Bij de keuze van een inhalator spelen patiëntgebonden factoren, zoals coördinatie en inspiratiekracht, een belangrijke rol voor het behalen van een optimaal effect. Bij *ernstig COPD geassocieerd met chronische bronchitis* én een voorgeschiedenis van *frequente exacerbaties*, kan roflumilast, toegevoegd aan een langwerkende luchtwegverwijder, een alternatief zijn voor inhalatiecorticosteroiden in combinatie met een langwerkende luchtwegverwijder. De effectiviteit en bijwerkingen op lange termijn zijn onbekend. Behandeling moet plaatsvinden onder leiding van een arts met ervaring in de behandeling met roflumilast.

4.2 Nieuw advies

Bij *COPD* zijn de belangrijkste stappen bij de behandeling: stoppen met roken en voldoende bewegen. Start in eerste instantie (bij een lichte ziektelast) met een kortwerkende luchtwegverwijder: ipratropium of een β 2-sympathicomimeticum. Bij aanhoudende klachten en/of exacerbaties is onderhoudsbehandeling met een langwerkende luchtwegverwijder (parasymphaticolyticum, β 2-sympathicomimeticum) aangewezen. Bij de keuze van een inhalator spelen patiëntgebonden factoren zoals coördinatie en inspiratiekracht, een belangrijke rol voor het behalen van een optimaal effect. Bij aanhoudende exacerbaties komt als eerste keus een onderhoudsbehandeling met twee langwerkende luchtwegverwijders in aanmerking, een combinatie van een langwerkend β 2-sympathicomimeticum en een langwerkend parasymphaticolyticum (LABA/LAMA). Bij aanhoudende frequente ernstige exacerbaties is de volgende behandeloptie het toevoegen van (een proefbehandeling met) inhalatiecorticosteroiden aan de langwerkende luchtwegverwijders (triple therapie of drievoudige inhalatietherapie). Toevoeging van roflumilast aan triple therapie kan worden overwogen bij patiënten met *ernstig en zeer ernstig COPD geassocieerd met chronische bronchitis die ondanks optimale triple therapie frequente exacerbaties hebben (≥ 2 matig tot ernstige exacerbaties of ≥ 1 ziekenhuisopname in het voorafgaande jaar)*. Behandeling moet plaatsvinden onder leiding van een arts met ervaring in de behandeling met roflumilast.

5 Literatuur

1. Snoeck-Stroband JB, Schermer TRJ et al. NHG-Standaard COPD (derde herziening). Huisarts Wet. 2015;58(4):14.
2. Burgel PR, Nesme-Meyer P et al. Cough and sputum production are associated with frequent exacerbations and hospitalizations in COPD subjects. Chest. 2009;135(4):975-82.
3. Groenewegen KH, Schols AM et al. Mortality and mortality-related factors after hospitalization for acute exacerbation of COPD. Chest. 2003;124(2):459-67.
4. Hurst JR, Vestbo J et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 2010;363(12):1128-38.
5. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2018 Report . Available from: <http://goldcopd.org>.
6. CBO/NVALT richtlijn Diagnostiek en behandeling van COPD; actualisatie maart 2010 ;<https://www.nvalt.nl/kwaliteit/richtlijnen/copd-astma-allergie//COPD%20-%20astma%20-%20allergie/Richtlijn-Diagnostiek-en-behandeling-van-COPD-maart-2010.pdf>.
7. AstraZeneca. Consensusdocument; Verslag adviesraadbijeenkomst betreffende de behandeling van ernstig COPD-patienten met chronische bronchitis en frequente exacerbaties; Den Bosch. 2017.
8. SmPC Daxas®
9. GVS rapport roflumilast (Daxas®) bij ernstige chronische obstructieve longziekte (COPD). Zorginstituut Nederland, 2010. <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/rapport/2010/12/20/roflumilast-daxas-bij-ernstige-chronische-obstructieve-longziekte-copd>
10. Farmacotherapeutisch rapport roflumilast (Daxas®) bij ernstige chronische obstructieve longziekte (COPD). Zorginstituut Nederland, 2010. <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/rapport/2010/12/20/roflumilast-daxas-bij-ernstige-chronische-obstructieve-longziekte-copd>
11. European Public Assessment Report (EPAR) roflumilast - Extension. EMA/154975/2018. 22 February 2018.
12. Han MK, Tayob N et al. Predictors of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation reduction in response to daily azithromycin therapy. Am J Respir Crit Care Med. 2014;189(12):1503-8.
13. Albert RK, Connett J et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. N Engl J Med. 2011;365(8):689-98.
14. AstraZeneca. CONFIDENTIAL: Periodic Benefit-Risk Evaluation Report (PBRER) for Roflumilast (22 february 2017) Period covered by this report: 06 January 2016 to 05 January 2017). .
15. EMA. Clinical investigation of medicinal products in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). EMA/CHMP/483572/2012. London, 21 juni 2012.
16. Wedzicha JA, Calverley PMA et al. Prevention of COPD exacerbations: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. Eur Respir J. 2017;50(3).
17. Martinez FJ, Calverley PM et al. Effect of roflumilast on exacerbations in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease uncontrolled by combination therapy (REACT): a multicentre randomised controlled trial. Lancet. 2015;385(9971):857-66.
18. Martinez FJ, Rabe KF et al. Effect of Roflumilast and Inhaled

- Corticosteroid/Long-Acting beta2-Agonist on Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations (RE(2)SPOND). A Randomized Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;194(5):559-67.
19. European Public Assessment Report (EPAR) roflumilast. EMA/464905/2010. 22 April 2010.
 20. Martinez F. Supplement to; Martinez FJ, Calverley PMA et al. Effect of roflumilast on exacerbations in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease uncontrolled by combination therapy (REACT): a multicentre randomised controlled trial. *The Lancet.* 2015.
 21. AstraZeneca. Data on File, ROF-005-SEP2016.
 22. AstraZeneca. Data on File, ROF-008-FEB2107.
 23. AstraZeneca. Data on File ROF-007-FEB2017.
 24. Roflumilast for treating chronic obstructive pulmonary disease. Technology appraisal guidance [TA461] Published date: 26 July 2017. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta461>
 25. Scientific conclusions and grounds recommending the variation to the terms of the marketing authorisation. Periodic Safety Update Reports roflumilast. EMA/CHMP/117044/2015.
 26. Calverley PM, Rabe KF et al. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet.* 2009;374(9691):685-94.
 27. Steuten LM, Creutzberg EC et al. COPD as a multicomponent disease: inventory of dyspnoea, underweight, obesity and fat free mass depletion in primary care. *Prim Care Respir J.* 2006;15(2):84-91.
 28. Vanfleteren LE, Spruit MA et al. Clusters of comorbidities based on validated objective measurements and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(7):728-35.
 29. Risk Management Plan of Daxas®, Daliresp, Libertek, 500 microgram-film-coated tablets. Takeda GmbH. 31 August 2016. Version 17.0.
 30. AstraZeneca. Daxas® patient folder.
 31. Resubmission. Roflumilast, 500 microgram, film-coated tablet (Daxas®) SMC No 635/10. https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/roflumilast_Daxas_Resubmission_FINAL_August_2017_for_website.pdf
 32. Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management. Clinical Guideline [CG101]. Published date: June 2010. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg101>
 33. SmPC Seretide® www.CBG-MEB.nl.

Bijlage 1: Overzicht geïncludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten	Commentaar, risk of bias
Martinez, 2015 REACT ¹⁷	Dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd (A2) [ITT] Follow-up 12 mnd	1.945	Ernstig COPD, ≥40 jaar, (ex)roker ≥20 pakjaren, chronische bronchitis, ≥2 exacerbaties in het voorgaande jaar huidige medicatie: minimaal 1 jaar ICS/LABA±LAMA	Roflumilast + LABA+ICS±LAMA Placebo + LABA+ICS±LAMA	<u>Primair:</u> <ul style="list-style-type: none"> % matige-tot-ernstige COPD-exacerbaties per patiënt per jaar <u>Secundair:</u> <ul style="list-style-type: none"> Postbronchodilatoire FEV₁, verandering ten opzichte van randomisatie % ernstige COPD-exacerbaties per patiënt per jaar Aantal COPD-exacerbaties behandeld met antibiotica 	
Martinez, 2016 RESPOND ¹⁸	Dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd (A2) [ITT] Follow-up 12 mnd	2.354	Ernstig/zeer ernstig COPD, ≥40 jaar, chronische bronchitis, ≥2 exacerbaties en/of ziekenhuisopname in het voorgaande jaar huidige medicatie: minimaal 3 maanden ICS/LABA±LAMA	Roflumilast + LABA+ICS±LAMA Placebo + LABA+ICS±LAMA	<u>Primair:</u> <ul style="list-style-type: none"> % matige-tot-ernstige COPD-exacerbaties per patiënt per jaar <u>Secundair:</u> <ul style="list-style-type: none"> Prebronchodilatoire FEV₁, verandering na 52 weken ten opzichte van baseline % ernstige COPD-exacerbaties % matige en ernstige COPD-exacerbaties behandeld met antibiotica 	

Bijlage 2: Overzicht geëxcludeerde studies

1. Effect of Roflumilast and Inhaled Corticosteroid/Long-Acting β 2-Agonist on Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations (RE(2)SPOND). A Randomized Clinical Trial. Martinez FJ, Rabe KF et al.
Am J Respir Crit Care Med. 2016 Sep 1;194(5):559-67. doi: 10.1164/rccm.201607-1349OC. PMID: 27585384
2. Effects of roflumilast in COPD patients receiving inhaled corticosteroid/long-acting β 2-agonist fixed-dose combination: RE(2)SPOND rationale and study design. Rennard SI, Martinez FJ et al.
Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2016 Aug 17;11:1921-8. doi: 10.2147/COPD.S109661. eCollection 2016. PMID: 27574416
3. Efficacy and Safety of Roflumilast in Korean Patients with COPD. Lee JS, Hong YK et al.
Yonsei Med J. 2016 Jul;57(4):928-35. doi: 10.3349/ymj.2016.57.4.928. PMID: 27189287
4. Functional respiratory imaging to assess the interaction between systemic roflumilast and inhaled ICS/LABA/LAMA. Vos W, Hajian B et al.
Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2016 Feb 4;11:263-71. doi: 10.2147/COPD.S93830. eCollection 2016. PMID: 26917956
5. A Randomized, Placebo-controlled Trial of Roflumilast. Effect on Proline-Glycine-Proline and Neutrophilic Inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Wells JM, Jackson PL et al.
Am J Respir Crit Care Med. 2015 Oct 15;192(8):934-42. doi: 10.1164/rccm.201503-0543OC. PMID: 26151090
6. Effect of roflumilast on exacerbations in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease uncontrolled by combination therapy (REACT): a multicentre randomised controlled trial. Martinez FJ, Calverley PM et al.
Lancet. 2015 Mar 7;385(9971):857-66. doi: 10.1016/S0140-6736(14)62410-7. Epub 2015 Feb 13. PMID: 25684586
7. The effect of roflumilast in addition to LABA/LAMA/ICS treatment in COPD patients. De Backer W, Vos W, et al.
Eur Respir J. 2014 Aug;44(2):527-9. doi: 10.1183/09031936.00011714. Epub 2014 May 2. No abstract available. PMID: 24791831
8. Implementing lessons learned from previous bronchial biopsy trials in a new randomized controlled COPD biopsy trial with roflumilast. Barnes NC, Saetta M, Rabe KF.
BMC Pulm Med. 2014 Jan 31;14:9. doi: 10.1186/1471-2466-14-9. PMID: 24484726
9. Roflumilast for the treatment of COPD in an Asian population: a randomized, double-blind, parallel-group study. Zheng J, Yang J et al.
Chest. 2014 Jan;145(1):44-52. doi: 10.1378/chest.13-1252. PMID: 24135893
10. Cardiovascular safety in patients receiving roflumilast for the treatment of COPD. White WB, Cooke GE et al.
Chest. 2013 Sep;144(3):758-765. doi: 10.1378/chest.12-2332. PMID: 23412642
11. Efficacy of roflumilast in the COPD frequent exacerbator phenotype. Wedzicha JA, Rabe KF et al.

- Chest. 2013 May;143(5):1302-1311. doi: 10.1378/chest.12-1489. PMID: 23117188
12. Does roflumilast decrease exacerbations in severe COPD patients not controlled by inhaled combination therapy? The REACT study protocol. Calverley PM, Martinez FJ et al.
Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2012;7:375-82. doi: 10.2147/COPD.S31100. Epub 2012 Jun 20. PMID: 22791991
 13. Physiological effects of roflumilast at rest and during exercise in COPD. O'Donnell DE, Bredenbröker D et al.
Eur Respir J. 2012 May;39(5):1104-12. doi: 10.1183/09031936.00096511. Epub 2011 Sep 29. PMID: 21965226
 14. Roflumilast in Asian patients with COPD: A randomized placebo-controlled trial. Lee SD, Hui DS et al.
Respirology. 2011 Nov;16(8):1249-57. doi: 10.1111/j.1440-1843.2011.02038.x. PMID: 21848706
 15. Effect of roflumilast on exacerbations in patients with severe COPD and a history of hospitalization receiving inhaled combination therapy: A pooled analysis of two randomized phase 4 studies. Martinez FJ, Rabe KF et al. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2017 195. <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L617704256>
 16. Reduction in airway eosinophils in patients with COPD treated with roflumilast for 16 weeks: A double-blind, parallel-group, randomized, placebo-controlled biopsy trial. Rabe K, Saetta M et al. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2017 195. <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L617704437>
 17. Pharmacokinetics of a 4-week up-titration regimen of roflumilast in the optimize study. Facius A, Bagul N et al. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2017 195. <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L617707532>
 18. Effect and safety of roflumilast combined with longacting bronchodilators in moderate-to-very severe stable copd patients: A meta-analysis of randomized controlled trials. Tingting X, Luo P et al. Respirology 2016 21 Supplement 3 (77). <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L613436334>
 19. Simultaneous determination of roflumilast and its metabolite in human plasma by LCnullMS/MS: Application for a pharmacokinetic study. Cui X, Huang J et al. Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences 2016 1029-1030 (60-67). <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L611264683>
 20. Tolerability of different dosing regimens of roflumilast in severe COPD (OPTIMIZE). Watz H, Bagul N et al. European Respiratory Journal 2016 48 Supplement 60. <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L614779131>
 21. Effects of roflumilast in COPD patients receiving ics/laba fixed-dose combination: Rationale and design of a prospective randomized controlled trial. Rennard SI, Martinez FJ et al. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2015 191 MeetingAbstracts <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L72053688>
 22. Effect of the phosphodiesterase 4 inhibitor roflumilast on glucose metabolism in patients with treatment-naive, newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. Wouters EF, Bredenbroker D et al. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2012 97:9 (E1720-E1725)

<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L365628127>

23. Roflumilast treatment in COPD patients taking a fixed-dose combination of long-acting (beta)₂ agonist (LABA) and inhaled corticosteroid (ICS): Rationale and design of a prospective randomized controlled trial. Ferguson GT, Rennard SI et al. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2012 185 MeetingAbstracts <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L71987535>
24. Clinical efficacy and safety of roflumilast in the treatment of COPD patients: Systematic review and meta-analysis. Fal AM, Kokot M et al. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2012 185 MeetingAbstracts <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L71987538>
25. Roflumilast with long-acting (beta)₂-agonists for COPD: Influence of exacerbation history. Bateman ED, Rabe KF et al. European Respiratory Journal 2011 38:3 (553-560) <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L362606749>
26. Lack of pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions of roflumilast with (R, S)-warfarin in healthy adult subjects. McCracken N, Lahu G et al. International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics 2011 49:6 (388-396) <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L361991402>
27. No relevant cardiac, pharmacokinetic or safety interactions between roflumilast and inhaled formoterol in healthy subjects: An open-label, randomised, actively controlled study. De Mey C, Nassr N et al. BMC Clinical Pharmacology 2011 11 Article Number: 7. <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L51458284>
28. Roflumilast in chronic obstructive pulmonary disease: Evidence from large trials. Cazzola M, Picciolo S et al. Expert Opinion on Pharmacotherapy 2010 11:3 (441-449) <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L358276433>

Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
EMA / CBG	2018	Samenvatting van de productkenmerken roflumilast. EMEA/H/C/001179 -X/0035. ⁸
EMA / CBG	2010	European Public Assessment Report (EPAR) roflumilast. EMA/464905/2010. 22 April 2010. ¹⁹
EMA /CBG	2018	European Public Assessment Report (EPAR) roflumilast - Extension. EMA/154975/2018. 22 February 2018. ¹¹
NHG	2015	NHG-standaard COPD, derde herziening. Nederlands Huisartsen Genootschap. Utrecht, 2015. ¹
NVALT	2010	NVALT-CBO-richtlijn diagnostiek en behandeling van COPD. Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose. ⁶
GOLD	2018	Global Initiative for the Diagnosis, Management, and Prevention of COPD. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2018 Report . Available from: http://goldcopd.org . ⁵
ERS-ATS	2017	Guideline Management of COPD exacerbations. ¹⁶
NICE	2017	Roflumilast for treating chronic obstructive pulmonary disease. Technology appraisal guidance [TA461] Published date: 26 July 2017. https://www.nice.org.uk/guidance/ta461 . ²⁴
SMC	2017	Resubmission. Roflumilast, 500 microgram, film-coated tablet (Daxas®) SMC No 635/10. https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/roflumilast_Daxas_Resubmission_FINAL_August_2017_for_website.pdf . ³¹
NICE	2010	Chronic obstructive pulmonary disease in over 16's: diagnosis and management. Clinical Guideline [CG101]. Published date: June 2010. https://www.nice.org.uk/guidance/cg101 . ³²



Zorginstituut Nederland

Budget impact analyse van roflumilast
(Daxas®) voor de indicatie ernstig COPD met
chronische bronchitis

Voor beoordeling in het kader van opname in het GVS

Datum 26 maart 2018
Status BIA voor FE-vrijstellingsaanvraag

Colofon

Zaaknummer	2017056574
Volgnummer	2018009104
Contactpersoon	mevr. drs. P. Pasman, plv. secretaris +31 (0)20 797 80 26
Auteur(s)	mw. S.M.C. Vijgen
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket
Fabrikant	AstraZeneca

Inhoud

Colofon—1

1 Inleiding—5

- 1.1 Geregistreerde indicatie—5
- 1.2 Plaats in het behandelalgoritme—5

2 Uitgangspunten—7

- 2.1 Aantal patiënten—7
- 2.2 Substitutie—9
- 2.3 Kosten per patiënt per jaar—9
- 2.4 Aannames—9

3 Budget impact analyse—11

- 3.1 Budget impact: alleen geneesmiddelkosten—11

4 Conclusie—13

5 Referenties—15

1 Inleiding

In dit rapport worden de (meer)kosten geraamd ten laste van het farmaciebudget, die ontstaan als roflumilast (Daxas®) wordt opgenomen op lijst 1B van het GVS. Dit middel is al eerder door het Zorginstituut beoordeeld, maar toen is een therapeutische minderwaarde geconcludeerd. De fabrikant is van plan een herbeoordeling te laten doen op basis van nieuwe klinische gegevens, en vergoeding aan te vragen voor een subgroep van de geregistreerde indicatie. Deze BIA is opgesteld ten behoeve van een FE-vrijstellingsaanvraag.

Uitgangspunten voor de BIA zijn: de geregistreerde indicatie, het potentiële aantal patiënten dat voor behandeling met het geneesmiddel in aanmerking komt, de apotheekinkoopprijs (AIP), de dosering van het geneesmiddel, de duur van de behandeling en mogelijke substitutie van de huidige behandeling.

Er wordt uitgegaan van de patiënten doelgroep waarvoor de fabrikant claimt dat het middel gezien het belang van de volksgezondheid een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van de vergelijkende behandeling.

1.1 Geregistreerde indicatie

Roflumilast (Daxas®) is geregistreerd voor de onderhoudsbehandeling van ernstige chronische obstructieve longziekte (COPD) (FEV₁ post-bronchodilatatoir minder dan 50% van de voorspelde waarde) geassocieerd met chronische bronchitis bij volwassen patiënten met een voorgeschiedenis van frequente exacerbaties, als toevoeging aan een behandeling met bronchusverwijders. De vergoeding wordt aangevraagd voor een subpopulatie: voor aanvullende behandeling met roflumilast bij patiënten met ernstig COPD (FEV₁ <50% van voorspeld) geassocieerd met chronische bronchitis, die ondanks optimale inhalatietherapie nog frequent exacerbaties houden.

1.2 Plaats in het behandelalgoritme

Patiënten met deze aandoening worden op dit moment behandeld met twee bronchusverwijders (LABA en LAMA) en een inhalatie corticosteroïde (ICS). Dit betreft dus een drievoudige inhalatietherapie waarbij naast de combinatie LABA/LAMA ook ICS gegeven wordt. (LABA/LAMA/ICS). Het voorstel van de fabrikant is dat roflumilast als een aanvulling op deze drievoudige combinatie (LABA/LAMA/ICS) gegeven wordt.

2 Uitgangspunten

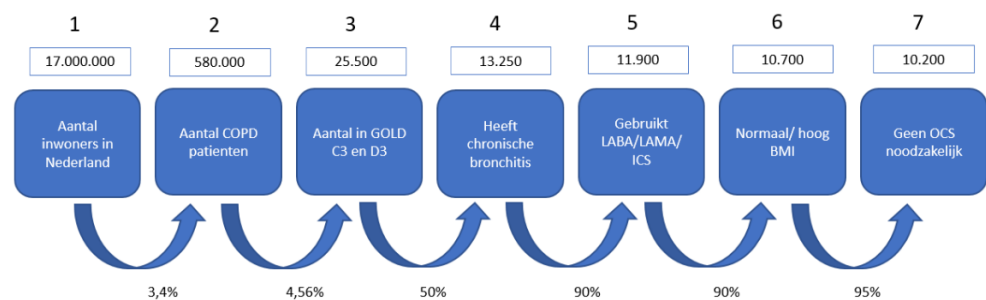
2.1 Aantal patiënten

De fabrikant volgt voor de berekening van het aantal patiënten dat voor behandeling met roflumilast in aanmerking komt een aantal stappen, die volgen uit de registratie en de voorgestelde plaats in de behandeling:

- Patiënten met ernstig COPD geassocieerd met chronische bronchitis EN
- Een FEV₁ <50% EN
- 2 of meer exacerbaties in het voorgaande jaar (GOLD C3 en D3) EN
- Die onvoldoende resultaat behalen met een optimale inhalatietherapie (ICS/LABA/LAMA).
- Volgens de fabrikant geven experts aan dat vanwege de gewichtsafname als mogelijke bijwerking een normale tot hoge BMI gewenst is.

Schematisch wordt dit weergegeven in Figuur 1.

Figuur 1 Schematische weergave van de populatie die in aanmerking komt voor behandeling met roflumilast



De cijfers zoals weergegeven in figuur 1 zijn gebaseerd op de volgende schattingen en aannames van de fabrikant:

1. Het aantal inwoners van Nederland is gebaseerd op de prognose van het CBS. Deze gaat uit van ruim 17 miljoen inwoners in 2018.
2. Er zijn verschillende onderzoeken gedaan naar de incidentie en prevalentie van COPD in Nederland. De incidentie van COPD in 2012 was 0,029%. De prevalentie COPD is in de periode 2012 tot 2016 min of meer gelijk gebleven. Data uit de NIVEL zorgregistraties eerstelijns laten zien dat de jaarprevalentie in 2016 onder mannen 3,58% was en onder vrouwen 3,38%.² De jaarprevalentie in Nederland in 2012 was 3,4% voor mannen en vrouwen samen.² Door rekening te houden met een jaarlijkse bevolkingsgroei zoals voorspeld door het CBS en te rekenen met de jaarprevalentie wordt waarschijnlijk de meest juiste schatting van het jaarlijkse aantal COPD patiënten gemaakt. Deze berekening gaat uit van een prevalentie van 3,4%, gebaseerd op gegevens uit NIVEL zorgregistraties eerstelijns uit 2012.³ Dit betekent 580.000 COPD patiënten in 2018.
3. Om in aanmerking te komen voor roflumilast moeten patiënten naast COPD ook een postbronchodilatatoire FEV₁ <50% van de voorspelde waarde hebben EN COPD geassocieerd met chronische bronchitis EN frequent exacerbaties. Volgens de GOLD¹-classificatie komen patiënten met een FEV₁ <50% EN frequente exacerbaties in GOLD C3 of D3. Data uit een huisartsendatabank⁴ tonen aan dat 9,2% van de COPD-patiënten een FEV₁ <50% heeft (GOLD C+D) en dat van deze groep 51% frequent exacerbaties heeft. Dit komt neer op 4,7% van de totale COPD-populatie. Boland et al.⁵ hebben in een andere populatie COPD-patiënten uit de huisartsenpraktijk vastgesteld dat

¹ Classificatie volgens GOLD 2016 waarin patiënten worden ingedeeld in klasse A, B, C of D op basis van ziektelast, longfunctie en mate van exacerbaties. Volgens GOLD 2017 hebben wij het over GOLD 3-4, groepen C en D.

4,42% van de totale groep in GOLD C3 of D3 zat. In dit dossier gaan we uit van 4,56%, het gemiddelde van de percentages uit bovengenoemde onderzoeken. In de huidige GOLD richtlijn is een plaats voor roflumilast in groep D. Door in de berekening ook de groep GOLD C mee te rekenen wordt wellicht een overschatting gemaakt.

4. De prevalentie van chronische bronchitis bij COPD-patiënten varieert in de literatuur tussen 7,4⁶ en 74 procent⁷. De studies variëren in methodologie en kunnen daarom niet zomaar met elkaar worden vergeleken. De prevalentie lijkt onder andere afhankelijk te zijn van de definitie die wordt gehanteerd voor chronische bronchitis, de ernst van de COPD, roken en geografische locatie.⁸ COPD geassocieerd met chronische bronchitis gaat vaak gepaard met meer exacerbaties dan COPD zonder chronische bronchitis. Het is daarom aannemelijk dat het percentage chronische bronchitis voor de in deze BIA bedoelde groep, wat hoger ligt dan het midden van de range percentages uit de literatuur. Experts verwachten dat 40-50% van de beschreven groep chronische bronchitis heeft. Er wordt hier uitgegaan van 50%.⁹

Het aantal COPD-patiënten dat conform label in aanmerking komt voor een behandeling met roflumilast is 13.250 (4,56% * 580.000 * 50%).

5. Volgens de huidige richtlijnen moeten patiënten met COPD en herhaalde exacerbaties in eerste instantie worden behandeld met LABA/LAMA/ICS. Experts schatten dat 90% van de patiënten in C3 en D3 behandeld wordt met LABA/LAMA/ICS.⁹
6. Experts zien vanwege het risico op gewichtsverlies geen plaats voor roflumilast bij patiënten met een lage BMI. Een lage BMI komt vooral voor bij de emfyseem-patiënten. Bij chronische bronchitis wordt dit veel minder gezien. Aangenomen wordt dat 90% van boven beschreven groep een normale tot hoge BMI heeft.
7. Volgens de fabrikant zijn er een aantal situaties te noemen waarin behandeling met roflumilast niet aangewezen is:
 - Contra-indicatie bij patiënten die overgevoelig zijn voor de bestanddelen en patiënten met een matige of ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh B of C).
 - Roflumilast moet niet worden gestart bij:
 - Ernstige immunologische ziekten (zoals HIV-infectie, multiple sclerose, lupus erythematosus, progressieve multifocale leukoencefalopathie)
 - Ernstige acute infectieziekten
 - Kanker (behalve bij basaalcelcarcinoom) of
 - Patiënten die behandeld worden met immunosuppressieve geneesmiddelen (bv. methotrexaat, azathioprine, infliximab, etanercept of orale corticosteroiden die langdurig gebruikt worden; behalve korte-termijn systemische corticosteroiden).
 - Roflumilast wordt niet aangeraden bij:
 - Patiënten met congestief hartfalen (NYHA-graden 3 en 4)
 - Patiënten met een voorgeschiedenis van depressie geassocieerd met suïcidale gedachten of gedrag
 - Combinatiebehandeling met theofylline

Het is lastig in te schatten welk gedeelte van de totale populatie om één of meer van bovenstaande redenen geen roflumilast mag gebruiken. In deze BIA houden we daarom alleen rekening met de 5% patiënten die orale corticosteroiden krijgen. Dit geeft waarschijnlijk een overschatting van de totale populatie. Aangenomen wordt dus alleen dat bij ongeveer 5% van bovengenoemde populatie stoppen met orale corticosteroiden na een exacerbatie onmiddellijk leidt tot een nieuwe exacerbatie. Deze patiënten moeten hun orale corticosteroiden blijven gebruiken en komen niet in aanmerking voor roflumilast.

Volgens deze berekening komt het aantal patiënten dat in aanmerking komt voor een behandeling met roflumilast volgens de indicatie waarvoor vergoeding wordt

aangevraagd uit op maximaal **10.200** ($580.000 * 4,56\% * 50\% * 90\% * 90\% * 95\%$). De fabrikant geeft aan dat dit een maximale schatting van patiënten aantallen is, omdat er volgens hen gerekend is met de hoogste waarden die door de bevroegde experts werden aangegeven. In werkelijkheid zal volgens de fabrikant het aantal patiënten dus waarschijnlijk kleiner zijn. Aangenomen dat de prevalentie van COPD patiënten inderdaad de komende 3 jaar stabiel blijft (zie punt 2 hierboven), zal het aantal patiënten dat in aanmerking komt voor roflumilast zowel in jaar 1, 2 als 3 gelijk zijn (10.200 patiënten).

De fabrikant gaat in de BIA uit van een marktpenetratie na vergoeding van roflumilast van 50% van de totale potentiële populatie drie jaar na introductie (oplopend van 20% na 1 jaar en 40% in jaar 2). Ze onderbouwen dit door te kijken naar de uptake bij andere Europese landen waar roflumilast beschikbaar is (met of zonder vergoeding). Daaruit wordt geconcludeerd dat 50% zeer waarschijnlijk een overschatting is. Uit Duitse data lijkt er eerder een uptake van 40% realistisch. Daarom gaan wij in jaar 3 uit van een marktpenetratie van 40%, 20% in jaar 1 en 30% in jaar 2.

2.2 Substitutie

De GOLD-richtlijn¹⁰ (2017) geeft aan dat bij exacerbaties ondanks drievoudige inhalatietherapie met LABA/LAMA/ICS gekozen kan worden voor roflumilast bij patiënten met $FEV_1 < 50\%$ van voorspeld en chronische bronchitis. Bij blijvende exacerbaties ondanks optimale inhalatiemedicatie (LABA/LAMA/ICS) is momenteel in Nederland geen vergoede, geregistreerde, aanvullende behandeling voor deze toepassing. Roflumilast zal dan ook niet een huidige behandeling substitueren, maar is aanvullend aan de bestaande optimale inhalatietherapie.

2.3 Kosten per patiënt per jaar

De apotheekinkoopprijs (AIP) voor roflumilast is €1,60 per dag (500 microgram). Roflumilast wordt aangeboden in verpakkingen van 30 stuks met een AIP van €48,-. De dosering voor roflumilast is eenmaal daags een tablet (500 microgram). Gezien de chronische aard van COPD zullen patiënten gedurende het hele jaar behandeld worden. Er is geen informatie bekend over therapietrouw en persistentie bij orale COPD-middelen. Er wordt uitgegaan van 100% therapietrouw. De kosten per patiënt per jaar worden daarmee geschat op €584,80.

2.4 Aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- Percentage patiënten in GOLD C3/D3 van 4,56% (gemiddelde uit 2 Nederlandse onderzoeken)
- Een marktpenetratie van 20% in jaar 1 (2019), 30% in jaar 2 (2020) en 40% in jaar 3 (2021).
- Therapietrouw van 100%.
- Percentage chronische bronchitis in GOLD C3/D3 van 50%
- Percentage patiënten in GOLD C3/D3 dat combinatie LABA/LAMA/ICS gebruikt van 90%. Er wordt dus vanuit gegaan dat al deze patiënten ook daadwerkelijk over zullen gaan op een behandeling met roflumilast, terwijl bij een deel van patiënten behandeling met alleen LABA/LAMA/ICS wel volstaat.
- Percentage patiënten dat (vanwege contra-indicaties of andere redenen) niet zal starten met roflumilast is 5%.

3 Budget impact analyse

3.1 Budget impact: alleen geneesmiddelkosten

In Tabel 1 staat een overzicht van de totale budget impact wanneer roflumilast aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij de subindicatie waarvoor vergoeding wordt aangevraagd. In de tabel zijn alleen de geneesmiddelkosten meegenomen, mogelijke extra kosten of besparingen ten laste van het bredere gezondheidsbudget zijn hierbij buiten beschouwing gelaten.

Tabel 1: Raming van de totale kosten van de toevoeging van roflumilast aan het behandelarsenaal voor ernstig COPD met chronische bronchitis

				Besparingen door substitutie best ondersteunende zorg	
Jaar	Markt-penetratie	Aantal patiënten	Totale kosten/jaar roflumilast	Totale kosten/jaar best ondersteunende zorg	Totale kosten/jaar Miljoenen €
2019	20%	2.040	€1.192.992	-	€0,9
2020	30%	3.060	€1.789.488	-	€1,9
2021	40%	4.080	€2.385.984	-	€2,4

4 Conclusie

Rekening houdend met de aannames over patiënten aantallen, marktpenetratie en therapeutische waarde zal opname op lijst 1B van het GVS van roflumilast (Daxas®) bij ernstig COPD met chronische bronchitis gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van circa €2,4 miljoen in 2021.

Hierbij bestaat onzekerheid over de percentages patiënten in GOLD C3/D3, de percentages patiënten met bronchitis binnen die stadia en het percentage patiënten dat met LABA/LAMA/ICS wordt behandeld. Ook bestaat er onzekerheid over de percentages marktpenetratie. De vergoeding wordt aangevraagd voor een subgroep van de geregistreerde indicatie. De BIA is berekend over deze subgroep, maar er is wel van maximale aannames uitgegaan. Mocht roflumilast in de klinische praktijk voor de hele geregistreerde indicatie ingezet gaan worden, dan zal de budgetimpact uiteraard hoger uitvallen.

5 Referenties

1. <https://www.volksgezondheidenzorg.info/onderwerp/copd/cijfers-context/huidige-situatie#node-prevalentie-en-nieuwe-gevallen-van-copd>
2. <https://www.nivel.nl/node/4402>
3. Nivel Zorgregistraties Eerste Lijn <http://www.nivel.nl/NZR/zorgregistraties-eerstelijin>.
4. Van den Berg EJ, Overbeek JA, Penning-van Beest FJ, Khalid JM, Dekhuijzen PN, Herings R. Incidence and Prevalence of COPD By Gold 2013 Classification in the Netherlands. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2014;17(7):A590.
5. Boland MR, Tsiachristas A, Kruis AL, Chavannes NH, Rutten-van Molken MP. Are GOLD ABCD groups better associated with health status and costs than GOLD 1234 grades? A cross-sectional study. *Prim Care Respir J*. 2014;23(1):30-7.
6. de Oca MM, Halbert RJ, Lopez MV, Perez-Padilla R, Talamo C, Moreno D, et al. The chronic bronchitis phenotype in subjects with and without COPD: the PLATINO study. *Eur Respir J*. 2012;40(1):28-36.
7. Burgel PR, Nesme-Meyer P, Chanez P, Caillaud D, Carre P, Perez T, et al. Cough and sputum production are associated with frequent exacerbations and hospitalizations in COPD subjects. *Chest*. 2009;135(4):975-82.
8. Lahousse L, Seys LJM, Joos GF, Franco OH, Stricker Bruno H, Brusselle GG. Epidemiology and impact of chronic bronchitis in chronic obstructive pulmonary disease. *European Respiratory Journal*. 2017;50(2).
9. AstraZeneca. Consensusdocument; Verslag adviesraadbijeenkomst betreffende de behandeling van ernstig COPD-patienten met chronische bronchitis en frequente exacerbaties; den Bosch. 2017.
10. From the Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017. Available from: <http://goldcopd.org>.