

College voor Zorgverzekeringen

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

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

0530.2014043163

Datum 31 maart 2014
Betreft GVS rapport 14/10 fluticasonfuroaat/vilanterol (Relvar®)

**College voor
zorgverzekeringen**
Pakket

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

T +31 (0)20 797 89 59

Contactpersoon

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

Onze referentie
2014043163

Geachte mevrouw Schippers,

In uw brief van 10 maart 2014 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht een beoordeling uit te voeren over de vraag of het middel fluticasonfuroaat/vilanterol (Relvar®) onderling vervangbaar is met een middel dat is opgenomen in het verzekerde pakket. Het CVZ heeft de inhoudelijke beoordeling, middels een marginale toetsing, inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het GVS-rapport dat als bijlage is toegevoegd.

Relvar® bevat een vaste combinatie van het inhalatiecorticosteroid (fluticasonfuroaat) met een langwerkende β_2 -sympathicomimeticum (vilanterol). Het is beschikbaar als fluticasonfuroaat/vilanterol 92 μg /22 μg en 184 μg /22 μg inhalatiepoeder (voorverdeeld) en is geïndiceerd voor:

1) de regelmatige onderhoudsbehandeling van astma, wanneer het gebruik van een combinatieproduct geschikt wordt bevonden:

- bij patiënten, die onvoldoende onder controle zijn met een corticosteroid per inhalatie en een kortwerkende bèta-2-agonist, die "indien nodig" wordt gebruikt

of

- bij patiënten, die al onder controle zijn met een corticosteroid en een langwerkende bèta-2-agonist per inhalatie;

2) de symptomatische behandeling van patiënten met COPD (FEV1 < 60% van de voorspelde normale waarde (prebronchodilatoir) en een voorgeschiedenis van herhaalde exacerbaties met significante symptomen, ondanks een regelmatig gebruik van een bronchusverwijder.

De dosering bij astma en COPD is een inhalatie van 92/22 microgram eenmaal per dag, alleen bij astma zo nodig te verhogen tot 184/22 microgram eenmaal per dag.

Op basis van de criteria van onderlinge vervangbaarheid kan worden geconcludeerd dat fluticasonfuroaat/vilanterol als onderling vervangbaar met fluticasonpropionaat/salmeterol (Seretide®) en budesonide/formoterol (Symbicort®) inhalatiepoeders kan worden beschouwd, welke eveneens een vaste combinatie van een inhalaticorticosteroid en een langwerkende β 2-sympathicomimeticum bevatten.

**College voor
zorgverzekeringen**
Pakket

Datum
31 maart 2014

Onze referentie
2014043163

Hoogachtend,

dr. A. Boer
Lid Raad van Bestuur

GVS-rapport 14/10
fluticasonfuroaat/vilanterol (Relvar[®])

Datum	31 maart 2014
Status	Definitief

Colofon

Volgnummer	2014024113
Contactpersoon	M. van der Graaff +31 (0)20 797 88 92
Afdeling	Pakket
Uitgebracht aan	de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Bijlage(n)	-
Auteurs	dr. M. van der Graaff

Inhoud

Colofon—1

1. Inleiding—5

1.1 Voorstel fabrikant—5

2. Beoordeling—7

2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid—8

2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid—13

3. Conclusie plaats in het GVS—15

4. Literatuur—17

1. Inleiding

In de brief van 10 maart 2014 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toetsing uit te voeren naar fluticasonfuroaat/vilanterol (Relvar[®]).

1.1 Voorstel fabrikant

Fluticasonfuroaat/vilanterol (Relvar[®]) is een vaste combinatie van het inhalatie corticosteroid (fluticasonfuroaat) met een nieuwe ultralangwerkende β 2-sympathicomimeticum (vilanterol). Fluticasonfuroaat/vilanterol heeft in de behandeling van astma en COPD een therapeutisch gelijke waarde ten opzichte van fluticasonpropionaat/salmeterol (Seretide[®]). Fluticasonfuroaat/vilanterol wordt toegepast als eenmaal daagse behandeling en wordt toegediend per inhalatie in een nieuw type droogpoeder inhalator, te weten Ellipta[®]. De fabrikant geeft aan dat de eenmaaldaagse toediening van fluticasonfuroaat/vilanterol t.o.v. een tweemaaldaagse toediening van inhalatie corticosteroid / langwerkende β 2-sympathicomimeticum combinatie als een klinisch relevant voordeel gezien zou kunnen worden vanwege een verwachte hogere therapietrouw. De fabrikant acht fluticasonfuroaat/vilanterol niet clusterbaar en niet onderling vervangbaar met enig andere in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS) opgenomen combinatie van een inhalatie corticosteroid en langwerkende β 2-sympathicomimeticum combinatie. Om deze redenen verzoekt de fabrikant om fluticasonfuroaat/vilanterol op te nemen op bijlage 1B van de regeling zorgverzekering.

2. Beoordeling

Samenstelling en geregistreerde indicatie

- Samenstelling = fluticasonfuroaat/vilanterol (als trifenataat), 92 µg/22 µg en 184 µg/22 µgⁱ inhalatiepoeder (voorverdeeld)

- Geregistreerde indicaties =

1) voor de reguliere behandeling van astma bij volwassenen en adolescenten vanaf 12 jaar oud voor wie het gebruik van een gecombineerd geneesmiddel (langwerkende bèta2-agonist en geïnhaleerde corticosteroïde) geschikt is:

- patiënten bij wie de astma niet voldoende onder controle is met geïnhaleerde corticosteroïden en geïnhaleerde kortwerkende bèta2-agonisten 'naar behoefte';

2) voor de symptomatische behandeling van volwassenen met COPD met een FEV1 < 70% van de voorspelde normale waarde (na bronchusverwijder) met een geschiedenis van exacerbaties ondanks regelmatige bronchusverwijdende behandeling.

Beoordeling opname in het GVS

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. Bij de behandeling van astma¹ en COPD² wordt in eerste instantie begonnen met kortwerkende luchtwegverwijders (ipratropium, salbutamol of terbutaline).

Astma¹: Bij persistent astma (symptomen >2 keer per week) wordt een inhalatie-corticosteroïd (beclometason, budesonide, fluticason) gegeven. Indien het effect onvoldoende blijft, kan in een vervolgstap een langwerkend bèta-2-sympathicomimeticum (LWBM) (salmeterol of formoterol) worden toegevoegd aan het laag gedoseerde inhalatiecorticosteroïd. Indien de respons onvoldoende blijft, kan de dosering van het inhalatie-corticosteroïd verhoogd worden.

COPD²: Bij onvoldoende effect van de behandeling met een kortwerkende luchtwegverwijder kan worden overgegaan op een combinatie van deze middelen. Indien het effect onvoldoende is, kan worden overgestapt op een langwerkende luchtwegverwijder (tiotropium, salmeterol of formoterol), zo nodig een combinatie van deze middelen. Bij patiënten met frequente exacerbaties (≥2/jaar) een proefbehandeling met een inhalatiecorticosteroïd (fluticason of budesonide/beclometason) overwegen. Bij patiënten met ernstige COPD met frequentie exacerbaties (twee of meer per jaar), aanhoudende klachten of duidelijke afname van kwaliteit van leven kan een combinatie van een langwerkende luchtwegverwijder plus een inhalatiecorticosteroïd worden overwogen als proefbehandeling.

Voor toetsing van de onderlinge vervangbaarheid van fluticasonfuroaat/vilanterol komen vergelijking met fluticasonpropionaat/salmeterol (Seretide[®]) en budesonide/formoterol (Symbicort[®]) inhalatiepoeders in aanmerking.

De producten (incl. de combinatiepreparaten) staan in clusters op bijlage 1A:

- 0R03BADID V (fluticasonpropionaat, budesonide en beclometason)
- 0R03ACCIDCV (salmeterol, formoterol en indacaterol)
- YR03ACCIDCV (fluticasonpropionaat/salmeterol)
- YR03AKAIDCV (budesonide/formoterol)

ⁱ De dosering van 184 µg /22 µg is niet geïndiceerd voor patiënten met COPD.

Er zijn geen verschillen in gunstige en ongunstige effecten tussen de combinatiepreparaten van een inhalatiecorticosteroid en een langwerkende β -sympathicomimeticum bij de indicatie astma³ en bij de indicatie COPD⁴. Omdat er twee direct vergelijkend klinische onderzoeken beschikbaar zijn waarin de effectiviteit van fluticasonfuroaat/vilanterol is vergeleken met die van fluticasonpropionaat/salmeterol, kan in dit rapport worden volstaan met een vergelijking tussen fluticasonfuroaat/vilanterol en fluticasonpropionaat/salmeterol. Verder kan worden volstaan met een marginale toetsing, omdat de enkelvoudige producten in clusters zitten die bestaan uit ten minste drie producten.

2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

Gelijksoortig indicatiegebied

Fluticasonpropionaat/salmeterol is geïndiceerd voor:

1) de regelmatige onderhoudsbehandeling van astma, wanneer het gebruik van een combinatieproduct (langwerkende bèta-2-agonist en inhalatiesteroïd) geschikt wordt bevonden:

- bij patiënten, die onvoldoende onder controle zijn met een corticosteroid per inhalatie en een kortwerkende bèta-2-agonist, die "indien nodig" wordt gebruikt of
- bij patiënten, die al onder controle zijn met een corticosteroid en een langwerkende bèta-2-agonist per inhalatie;

2) de symptomatische behandeling van patiënten met COPD (FEV1 < 60% van de voorspelde normale waarde (prebronchodilatoir) en een voorgeschiedenis van herhaalde exacerbaties met significante symptomen, ondanks een regelmatig gebruik van een bronchusverwijder.

Conclusie: Gezien het bovenstaande kan worden gesteld dat fluticasonfuroaat/vilanterol een gelijksoortig indicatiegebied heeft als fluticasonpropionaat/salmeterol.

Gelijke toedieningsweg

Beide geneesmiddelen worden per inhalatie ingenomen.

Conclusie: Er is sprake van een gelijke toedieningsweg.

Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie

Fluticasonfuroaat/vilanterol is bestemd voor gebruik door volwassenen en adolescenten vanaf 12 jaar. Er is geen leeftijdsrestrictie bij fluticasonpropionaat/salmeterol. Er is echter geen toedieningsvorm bestemd voor een specifieke leeftijdscategorie.

Conclusie: Fluticasonfuroaat/vilanterol en fluticasonpropionaat/salmeterol zijn bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie.

Klinische relevante verschillen in eigenschappen

a. Uitkomstmaten: De door de EMA geadviseerde primaire uitkomstmaat is de longfunctie (bv. pre-dosis FEV1).^{5,6} Secundaire uitkomstmaten kunnen zijn kwaliteit van leven en aantal exacerbaties. Voor het bepalen van de longfunctie en symptomen is een follow-up van 12 tot 24 weken acceptabel.⁶ Om te bepalen of een geneesmiddel een effect heeft op de incidentie van exacerbaties, zijn resultaten nodig van een klinisch onderzoek met een follow-up duur van ten minste 12 maanden.^{5,6}

b. Gunstige effecten:**b.1. Astma:**

De EMA classificeerde drie fase III gerandomiseerde en dubbelblinde onderzoeken met een follow-up van ten minste 12 weken als de belangrijkste studies voor het bepalen van de effectiviteit en veiligheid van fluticasonfuroaat/vilanterol 92/22 µg en 184/22 µg. Één van de bovengenoemde onderzoeken had een placebo-arm.⁷ Verder is er een fase III gerandomiseerd, dubbelblind, dubbeldummy onderzoek met een follow-up van 24 weken waarin de effectiviteit van fluticasonfuroaat/vilanterol werd vergeleken met die van fluticasonpropionaat/salmeterol (tabel 1).⁸

Tabel 1. Direct vergelijkende studies met als primaire doel het bepalen van de gunstige effecten bij astma

<i>1^e auteur en jaar van publicatie [ref]</i>	<i>onderzoeks-opzet (level of evidence) [ITT/PP]</i>	<i>N</i>	<i>patiënten kenmerken</i>	<i>interventie en controle</i>	<i>follow-up duur</i>	<i>belangrijkste uitkomstmaat</i>
Woodcock et al, 2013 ⁸	gerandomiseerd, dubbelblind, dubbeldummy, fase III, klinisch onderzoek (A2)	806	astma; lft ≥ 12 jaar; FEV1=40-85%; gebruikte ICS voor ≥ 12 wk (met of zonder LABA)	- FF/VI (92/22 µg; 1-maal daags) - FP/SAL (250/50 µg; 2-maal daags)	24 wk	FEV1
ITT						
FF/VI = fluticasonfuroaat/vilanterol; FP/SAL= fluticasonpropionaat/salmeterol; ICS= inhalatie corticosteroïde; LABA = langwerkende bèta-2-agonist; FEV1 = "forced expiratory 1-second volume"						

In de direct vergelijkende studie⁸ was bij volwassen en adolescente patiënten met aanhoudende astma de voor de uitgangswaarde gecorrigeerde gewogen seriële FEV1 gedurende 0-24 uur verhoogd met gemiddeld 341 ml in de fluticasonfuroaat/vilanterol-arm en 377 ml in de fluticasonpropionaat/salmeterol-arm (tabel 2). Het voor de uitgangswaarde gecorrigeerde gemiddelde behandelverschil van 37 ml was niet statistisch significant (p=0,16). Ook was het voor de uitgangswaarde gecorrigeerde behandelverschil van 19 ml in dal FEV1 niet significant (tabel 2). Verder was er geen significant verschil in kwaliteit van leven (tabel 2).

Tabel 2. Gunstige effecten van FF/VI versus FP/SAL na 24 weken behandeling⁸

	<i>FF/VI (92/22 µg; 1-maal daags) (n = 403)</i>	<i>FP/SAL (250/50 µg; 2-maal daags) (n = 403)</i>	<i>verschil (95% BI)</i>
<i>primaire uitkomstmaat</i>			
Voor uitgangswaarde gecorrigeerde gewogen gemiddelde seriële FEV1 in liter	0,341	0,377	-0,037 (-0,088 tot 0,015)
<i>belangrijkste secundaire uitkomstmaten</i>			
Dal FEV1			
uitgangswaarde in liter (sd)	2,308	2,327	
verschil t.o.v. uitgangswaarde (sd)	0,281 (0,019)	0,300 (0,019)	-0,019 (-0,073 tot 0,034)
QoL, zoals gemeten met de AQLQ+12			
uitgangswaarde	5,35	5,37	
verschil t.o.v. uitgangswaarde (sd)	0,46 (0,043)	0,37 (0,043)	0,09 (-0,03 tot 0,21)
AQLQ+12 = "Asthma Quality of Life Questionnaire for 12 years and older"; BI = betrouwbaarheidsinterval; FEV1 = "forced expiratory 1-second volume"; sd = standaarddeviatie; QoL = kwaliteit van leven			

T.o.v. placebo was het gemiddelde verschil in voor de uitgangswaarde gecorrigeerde gewogen seriële FEV1 0,302 liter na 12 weken (95% BI: 0,178 tot 0,426).⁹ Als bij patiënten niet voldoende controle wordt bereikt met fluticasonfuroaat/vilanterol 92/22 µg, dan mag de dosis verhoogd worden tot 184/22 µg.⁹ In het onderzoek waarin de dosis van 184/22 µg werd getest was de gewogen seriële FEV1 t.o.v. fluticasonfuroaat 200 µg verhoogd met gemiddeld 0,136 liter na een follow-up van 24 weken (95% BI: 0,001 tot 0,270).¹⁰ In een ander onderzoek was de gewogen seriële FEV1 t.o.v. fluticasonfuroaat 100 µg verhoogd met

gemiddeld 0,116 liter na een follow-up van 12 weken (95% BI: -0,005 tot 0,236).⁷ Via een indirecte vergelijking lijken de gunstige effecten op de longfunctie ten minste vergelijkbaar tussen de dosering van 92/22 µg en 184/22 µg. Naast de effecten op de longfunctie, zijn ook de effecten op het aantal exacerbaties bepaald. In een onderzoek met een follow-up duur van 52 weken waarin patiënten werden geïncludeerd die ten minste één exacerbatie hadden gehad in het jaar voorafgaand aan het onderzoek was het aantal ernstige astma-exacerbaties per patiënt per jaar 0,14 in de fluticasonfuroaat/vilanterol 92/22 µg-arm en 0,19 in de fluticasonfuroaat 92 µg-arm (ratio = 0,76; 95% BI: 0,60-0,95).¹¹ Er zijn geen vergelijkende onderzoeken versus andere combinatiepreparaten van een inhalatiecorticosteroid en een langwerkende β-sympathicomimeticum uitgevoerd om de effecten op astma-exacerbaties goed te vergelijken.⁹ Ook een indirecte vergelijking is niet mogelijk, omdat in het onderzoek van Bateman et al.¹¹ de vergelijkende behandeling fluticasonfuroaat (een niet-geregistreerd geneesmiddel) was.

Conclusie: In een direct vergelijkend onderzoek had fluticasonfuroaat/vilanterol (92/22 µg eenmaal daags) bij patiënten met aanhoudende astma een vergelijkbaar effect op de FEV1 en kwaliteit van leven als fluticasonproprionaat/salmeterol (250/25 µg tweemaal daags). Op basis van een indirecte vergelijking lijkt de dosering van 92/22 µg ten minste even effectief als die van 184/22 µg. Verder is een vergelijking tussen de effecten van de middelen op astma-exacerbaties niet goed mogelijk.

b.2. COPD:

De EMA classificeerde vier fase III gerandomiseerde en dubbelblinde onderzoeken met een follow-up van ten minste 24 weken als de belangrijkste studies voor het bepalen van de effectiviteit en veiligheid van fluticasonfuroaat/vilanterol 92/22 µg.^{12,13,14} Twee van de onderzoeken hadden een placebo-arm.^{13,14} Daarnaast is er een fase III gerandomiseerd, dubbelblind, dubbeldummy onderzoek met een follow-up van 12 weken waarin de effectiviteit van fluticasonfuroaat/vilanterol werd vergeleken met die van fluticasonproprionaat/salmeterol (tabel 3).¹⁵

Tabel 3. Direct vergelijkende studie met als primaire doel het bepalen van de gunstige effecten bij COPD

1 ^e auteur en jaar van publicatie [ref]	onderzoeks-opzet (level of evidence) [ITT/PP]	N	patiënten	interventie en controle	follow-up duur	belangrijkste uitkomstmaat
			kenmerken			
Agusti et al, 2014 ¹⁵	gerandomiseerd, dubbelblind, dubbeldummy, fase III, klinisch onderzoek (A2) ITT	528	COPD; lft ≥ 40 jaar; FEV1 ≤ 70%; rookgeschiedenis ≥ 10 pakjaren; geschiedenis van ≥ 1 COPD-exacerbatie in afgelopen jaar	- FF/VI (92/22 µg; 1-maal daags) - FP/SAL (500/50 µg; 2-maal daags)	12 wk	FEV1

FF/VI = fluticasonfuroaat/vilanterol; FP/SAL= fluticasonproprionaat/salmeterol; FEV1 = "forced expiratory 1-second volume"

In de direct vergelijkende studie¹⁵ was bij volwassen patiënten met COPD met een FEV1 ≤ 70% de voor de uitgangswaarde gecorrigeerde gewogen seriële FEV1 gedurende 0-24 uur verhoogd met gemiddeld 130 ml in de fluticasonfuroaat/vilanterol-arm en gemiddeld 108 ml in de fluticasonproprionaat/salmeterol-arm (tabel 2). Het gemiddelde behandelverschil van 22 ml was niet statistisch significant (p=0,28).

Ook was het voor de uitgangswaarde gecorrigeerde behandelverschil van gemiddeld 23 ml in dal FEV1 niet significant (tabel 4). Verder was er geen significant verschil in kwaliteit van leven (tabel 4).

Tabel 4. Gunstige effecten van FF/VI versus FP/SAL na 12 weken behandeling¹⁵

	FF/VI (92/22 µg; 1-maal daags) (n = 266)	FP/SAL (500/50 µg; 2-maal daags) (n = 262)	verschil (95% BI)
<i>primaire uitkomstmaat</i>			
Voor uitgangswaarde gecorrigeerde gewogen gemiddelde seriële FEV1 in liter (sd)	0,130 (0,222)	0,108 (0,221)	0,022 (-0,018 tot 0,063)
<i>belangrijkste secundaire uitkomstmaten</i>			
Dal FEV1			
uitgangswaarde in liter (sd)	1,28 (0,43)	1,30 (0,45)	
verschil t.o.v. uitgangswaarde (sd)	0,111 (0,241)	0,088 (0,241)	0,023 (-0,020 tot 0,066)
QoL, zoals gemeten met de SGRQ			
uitgangswaarde (sd)	46,7 (17,0)	44,8 (17,8)	
verschil t.o.v. uitgangswaarde (sd)	-4,3 (11,8)	-3,0 (11,8)	-1,3 (-3,5 tot 0,8)

BI = betrouwbaarheidsinterval; FEV1 = "forced expiratory 1-second volume"; sd = standaarddeviatie; QoL = kwaliteit van leven; SGRQ = "St George's Respiratory Questionnaire"

Na 24 weken was het gemiddelde verschil in voor de uitgangswaarde gecorrigeerde gewogen seriële FEV1 t.o.v. placebo 0,193 liter (95% BI: 0,156 tot 0,230). Een verbetering in pre-dosis FEV1 van ten minste 100-140 ml t.o.v. placebo wordt door de American Thoracic Society/European Respiratory Society (ATS/ERS) beschouwd als klinische relevant bij patiënten met COPD.¹⁶

Naast de effecten op de longfunctie, zijn ook de effecten op het aantal exacerbaties bepaald. In twee onderzoeken met een follow-up duur van 52 weken waarin patiënten werden geïncludeerd die ten minste één exacerbatie hadden gehad in het jaar voorafgaand aan de start van het onderzoek was het aantal ernstige COPD-exacerbaties per patiënt per jaar 0,81 in de fluticasonfuroaat/vilanterol 100/25 µg-arm en 1,11 in de fluticasonfuroaat 100 µg-arm (ratio = 0,73; 95% BI: 0,63-0,84).¹² Er was geen dosis-respons relatie.¹² Er zijn geen vergelijkende onderzoeken versus andere combinatiepreparaten van een inhalatiecorticosteroid en een langwerkende β-sympathomimeticum uitgevoerd om de effecten op COPD-exacerbaties goed te vergelijken.⁹ Ook een indirecte vergelijking is niet mogelijk, omdat in het onderzoek van Dransfield et al.¹² de vergelijkende behandeling fluticasonfuroaat (een niet-geregistreerd geneesmiddel) was.

Conclusie: In een direct vergelijkend onderzoek had fluticasonfuroaat/vilanterol (100/25 µg eenmaal daags) bij patiënten met COPD een vergelijkbaar effect op de FEV1 en kwaliteit van leven als fluticasonproprionaat/salmeterol (500/50 µg tweemaal daags). Verder is een vergelijking tussen de effecten van de middelen op COPD-exacerbaties niet goed mogelijk.

c. Ongunstige effecten:

De vaakst gemelde ongunstige effecten bij de behandeling van fluticasonfuroaat/vilanterol en fluticasonproprionaat/salmeterol zijn hoofdpijn en nasofaryngitis (tabel 5). Over het algemeen is het bijwerkingenprofiel van fluticasonfuroaat/vilanterol vergelijkbaar met dat van fluticasonproprionaat/salmeterol.^{7,8,15} Bij beide geneesmiddelen zijn over het algemeen de bijwerkingen mild tot matig van ernst.

In een indirecte vergelijking was de incidentie van pneumonie 69,2 per 1000 behandeljaren met fluticasonfuroaat/vilanterol 92/22 µg, 92,3 per 1000 behandeljaren met fluticasonfuroaat/vilanterol 184/22 µg, 64,6 per 1000 behandeljaren met fluticasonproprionaat/salmeterol 250/50 µg en 68,2 per 1000 behandeljaren met fluticasonproprionaat/salmeterol 500/50 µg bij patiënten met COPD.⁷

In de direct vergelijkende studie stopte 2% met de behandeling met fluticasonfuroaat/vilanterol en 1% van de patiënten met de behandeling met fluticasonproprionaat/salmeterol vanwege ongunstige effecten.¹⁵

Tabel 5. Ongunstige effecten van fluticasonfuroaat/vilanterol en fluticasonproprionaat/salmeterol

	<i>fluticasonfuroaat/vilanterol</i> ^P	<i>fluticasonproprionaat/salmeterol</i> ¹⁷
Zeer vaak (≥10%)	hoofdpijn, nasofaryngitis	hoofdpijn, nasofaryngitis
Vaak (≥1-<10%)	pneumonie, bovenste luchtweginfectie, bronchitis, griep, candidiasis van de mond en keel, orofaryngeale pijn, sinusitis, faryngitis, rhinitis, hoesten, dysfonie, abdominale pijn, artralgie, rugpijn, botbreuken, pyrexie	pneumonie, bronchitis, candidiasis van de mond en keel, sinusitis, hypokaliëmie, keelirritatie, heesheid/dysfonie, kneuzingen van de huid, spierkrampen, botbreuken, artralgie, myalgie
Ernstig	cardiovasculaire gebeurtenissen, pneumonie	cardiovasculaire gebeurtenissen, pneumonie

De EMA concludeerde dat bij patiënten met COPD de hogere dosering fluticasonfuroaat/vilanterol (184/22 µg) een ongunstig baten/risico verhouding had ("benefit/risk profile") door o.a. een hogere kans op bijwerkingen (incl. pneumonie).⁷

Conclusie: Op basis van een directe vergelijking kan worden geconcludeerd dat de ongunstige effecten van fluticasonfuroaat/vilanterol vergelijkbaar zijn met die van fluticasonproprionaat/salmeterol.

d. Ervaring:

Conclusie: De ervaring met fluticasonfuroaat/vilanterol is beperkt en die met en fluticasonproprionaat/salmeterol is ruim.

e. Toepasbaarheid:

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met leverfunctiestoornis die een groter risico lopen op systemische bijwerkingen die verband houden met corticosteroiden. Systemische effecten kunnen optreden bij alle geïnhaleerde corticosteroiden, met name bij hoge doses die voor lange periode worden voorgeschreven. Bij patiënten met matige of ernstige leverfunctiestoornis is de maximale dosis fluticasonfuroaat/vilanterol 92/22 µg. Er zijn geen gegevens beschikbaar met betrekking tot het gebruik van fluticasonproprionaat/salmeterol bij patiënten met een leverfunctiestoornis. Bij patiënten met ernstige hart- en vaataandoeningen is voorzichtigheid geboden bij het gebruik van fluticasonfuroaat/vilanterol en fluticasonproprionaat/salmeterol, omdat bij sympathicomimetische geneesmiddelen cardiovasculaire effecten zijn waargenomen. Verder is bij beide middelen melding gemaakt van verhoogde bloedglucosewaarden en dit dient in overweging te worden genomen bij het voorschrijven aan patiënten met een voorgeschiedenis van diabetes mellitus. Verder dient fluticasonfuroaat/vilanterol met voorzichtigheid te worden toegediend bij patiënten met longtuberculose of bij patiënten met chronische of onbehandelde infecties.

Net als bij andere inhalatietherapieën moet men rekening houden met de mogelijkheid van paradoxale bronchospasmen. Indien paradoxale bronchospasmen optreden, dient de behandeling direct te worden gestaakt; de patiënt te worden beoordeeld; en indien nodig, moet met een andere therapie worden begonnen. Bij beide geneesmiddelen dient de behandelend arts verder alert te blijven op de mogelijke ontwikkelingen van pneumonie bij patiënten met COPD, vanwege de verhoogde incidentie van pneumonie en omdat klinische kenmerken van dergelijke infecties een overlap vertonen met de symptomen van COPD-exacerbaties.

Beide geneesmiddelen worden gemetaboliseerd door CYP3A4 enzym. Voorzichtigheid wordt aangeraden wanneer deze middelen worden toegediend met krachtige CYP3A4-remmers, omdat de mogelijkheid voor toegenomen systemische blootstelling bestaat. Gelijktijdig gebruik dient te worden vermeden. Verder dient het gelijktijdig gebruik van bèta-adrenerge receptorantagonisten te worden vermeden, omdat deze middelen de effecten van bèta-adrenerge agonisten kunnen verzwakken of tegenwerken.

Bij beide geneesmiddelen dient de toediening aan zwangere vrouwen alleen te worden overwogen, indien het verwachte nut voor de moeder groter is dan het mogelijk risico voor de foetus. Verder kan een risico voor pasgeborenen/zuigeling die borstvoeding krijgen niet worden uitgesloten en daarom dient een beslissing te worden genomen om of borstvoeding of de behandeling met het geneesmiddel te staken.

Conclusie: Fluticasonfuroaat/vilanterol is even breed toepasbaar als fluticasonproprionaat/salmeterol.

f. Gebruiksgemak:

Tabel 6. Gebruiksgemak fluticasonfuroaat/vilanterol en vergeleken behandeling

	<i>fluticasonfuroaat/vilanterol</i>	<i>fluticasonproprionaat/salmeterol</i>
toedieningswijze	oraal	oraal
toedieningsfrequentie	eenmaal daags	tweemaal daags

Fluticasonfuroaat/vilanterol wordt eenmaal daags en fluticasonproprionaat/salmeterol tweemaal daags per inhalatie ingenomen. Het is nog niet bewezen dat het verschil in toedieningsfrequentie leidt tot verschillen in gunstige effecten en/of ongunstige effecten.^{8,15}

Conclusie: Het gebruiksgemak van fluticasonfuroaat/vilanterol is vergelijkbaar met dan van fluticasonproprionaat/salmeterol.

Overall conclusie: Tussen fluticasonfuroaat/vilanterol en fluticasonproprionaat/salmeterol zijn geen klinisch relevante verschillen in eigenschappen.

2.2

Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Op basis van bovenstaande criteria kan worden geconcludeerd dat fluticasonfuroaat/vilanterol als onderling vervangbaar met fluticasonproprionaat/salmeterol en budesonide/formoterol kan worden beschouwd.

3 Conclusie plaats in het GVS

Op grond van de bovenstaande overwegingen kan fluticasonfuroaat/vilanterol als onderling vervangbaar worden beschouwd met fluticasonpropionaat/salmeterol en budesonide/formoterol.

Bijlage

Wijzigingen voor Farmacotherapeutisch Kompas

Kosten:

Apotheekinkoopprijzen (excl. BTW)

	<i>fluticasonfuroaat 100 µg / vilanterol 25 µg** (1 dd)</i>	<i>fluticasonpropionaat / salmeterol</i>	<i>formoterolfumaraatdihydraat 12 µg / budesonide 400 µg (2 dd)</i>
prijs (excl. BTW)*	€38,99 (voor 30 doseringen)	€39,13 (250/50 µg; 2dd)*** €51,82 (500/50 µg; 2dd)**** (voor 60 doseringen)	€46,68 (voor 60 doseringen)
kosten per 30 dagen bij astma	€38,99**	€39,13	€46,68
kosten per 30 dagen bij COPD	€38,99	€51,82	€46,68

*Bron: Z-index.

** Naast de standaarddosering van fluticasonfuroaat 100 µg / vilanterol 25 µg is de dosering van fluticasonfuroaat 200 µg / vilanterol 25 µg geregistreerd voor de behandeling van astma. De prijs van de 30 doseringen fluticasonfuroaat 200 µg / vilanterol 25 µg = €51,49.

*** In de direct vergelijkende studie bij patiënten met astma werd de dosering van eenmaal daags fluticasonfuroaat 100 µg / vilanterol 25 µg vergeleken met tweemaal daags fluticasonpropionaat 250 µg / salmeterol 50 µg.⁸ Indien het astma niet onder controle is met fluticasonpropionaat 250 µg / salmeterol 50 µg, kan bij volwassenen de dosering worden verhoogd naar fluticasonpropionaat 500 µg / salmeterol 50 µg (€51,82).

**** In de direct vergelijkende studie bij patiënten met COPD werd de dosering van eenmaal daags fluticasonfuroaat 100 µg / vilanterol 25 µg vergeleken met tweemaal daags fluticasonpropionaat 500 µg / salmeterol 50 µg.¹⁵

4 Literatuur

- ¹ Geijer RMM, Chavannes NH, Muris JWM, et al. NHG-standaard Astma bij volwassenen (Tweede herziening). Huisarts Wet 2007; 50: 537-51.
- ² Smeele IJM, Van Weel C, van Schayk CP et al. NHG-Standard COPD (Tweede herziening). Huisarts Wet 2007; 50: 362-79.
- ³ Lasserson TJ, Ferrara G, Casali L. Combination fluticasone and salmeterol versus fixed dose combination budesonide and formoterol for chronic asthma in adults and children. Cochrane Database Syst Rev 2011; (12): CD004106.
- ⁴ Nannini LJ, Poole P, Milan SJ, et al. Combined corticosteroid and long-acting beta₂ -agonist in one inhaler versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2013; 11: CD003794.
- ⁵ European Medicine Agency. Draft guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of asthma. London, 2013. Beschikbaar via www.ema.europa.eu
- ⁶ European Medicine Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). London, 2012. Beschikbaar via www.ema.europa.eu
- ⁷ European Medicine Agency. Assessment report Relvar Ellipta. London, 2013. Beschikbaar via www.ema.europa.eu
- ⁸ Woodcock A, Bleecker ER, Lötvall J, et al. Efficacy and safety of fluticasone furoate/vilanterol compared with fluticasone propionate/salmeterol combination in adult and adolescent patients with persistent asthma: a randomized trial. Chest 2013; 144: 1222-9.
- ⁹ European Medicine Agency. SmPC Relvar Ellipta. London, 2013. Beschikbaar via www.ema.europa.eu.
- ¹⁰ O'Byrne PM, Bleecker ER, Bateman ED, et al. Once-daily fluticasone furoate alone or combined with vilanterol in persistent asthma. Eur Respir J 2014; 43: 773-82.
- ¹¹ Bateman ED, O'Byrne PM, Busse WW, et al. Once-daily fluticasone furoate (FF)/vilanterol reduces risk of severe exacerbations in asthma versus FF alone. Thorax 2013; in press.
- ¹² Dransfield MT, Bourbeau J, Jones PW, et al. Once-daily inhaled fluticasone furoate and vilanterol versus vilanterol only for prevention of exacerbations of COPD: two replicate double-blind, parallel-group, randomised controlled trials. Lancet Respir Med 2013; 1: 210-23.
- ¹³ Kerwin EM, Scott-Wilson C, Sanford L, et al. A randomised trial of fluticasone furoate/vilanterol (50/25 µg; 100/25 µg) on lung function in COPD. Respir Med 2013; 107: 560-9.
- ¹⁴ Martinez FJ, Boscia J, Feldman G, et al. Fluticasone furoate/vilanterol (100/25; 200/25 µg) improves lung function in COPD: a randomised trial. Respir Med 2013; 107(4):550-9.
- ¹⁵ Agustí A, de Teresa L, De Backer W, et al. A comparison of the efficacy and safety of once-daily fluticasone furoate/vilanterol with twice-daily fluticasone propionate/salmeterol in moderate to very severe COPD. Eur Respir J 2014; 43: 763-72.
- ¹⁶ Cazzola M, MacNee W, Martinez FJ, et al; American Thoracic Society; European Respiratory Society Task Force on outcomes of COPD. Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers. Eur Respir J 2008; 31: 416-69.
- ¹⁷ College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. 1B-tekst Seretide. Utrecht, 2013. Beschikbaar via: www.cbg-meb.nl.