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

Uw brief van	Uw kenmerk	Datum
9 oktober 2012	Farma-3135651	7 december 2012
Ons kenmerk	**Behandeld door**	**Doorkiesnummer**
ZA/2012135622	mw. J.E. de Boer	(020) 797 85 23

Onderwerp
CFH-rapport 12/19: aclidiniumbromide (Eklira/Genuair®)

Geachte mevrouw Schippers,

In uw brief van 9 oktober 2012 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht een beoordeling uit te voeren over de vraag of het middel aclidinium(bromide) (Eklira/Genuair®) onderling vervangbaar is met een middel dat is opgenomen in het verzekerde pakket. De Commissie Farmaceutisch Hulp (CFH) van het CVZ heeft de inhoudelijke beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het CFH-rapport dat als bijlage is toegevoegd.

Aclidinium is beschikbaar in de vorm van een inhalatiepoeder in een draagbare inhalator. De inhalator geeft bij inhalatie 322 microg werkzame stof af. Het wordt tweemaal per dag toegediend. Het is geregistreerd voor de onderhoudsbehandeling voor bronchodilatatie voor de verlichting van symptomen van chronische obstructieve longziekte (COPD) bij volwassenen.

Bij de behandeling van COPD heeft aclidinium een therapeutisch gelijke waarde ten opzichte van tiotropium (de standaardbehandeling). De gunstige en ongunstige effecten zijn vergelijkbaar en ook zijn er geen relevantie verschillen met betrekking tot toepasbaarheid en gebruiksgemak.

Aclidinium kan als onderling vervangbaar worden beschouwd met tiotropium.

Op grond van bovenstaande overwegingen kan aclidinium met een standaarddosering van van 686 µg op bijlage 1A worden geplaatst in een nieuw te vormen cluster met tiotropium. De DDD van tiotropium is 18 µg. Dit is tevens de standaarddosering.

Hoogachtend,

Dr. A. Boer
Lid Raad van Bestuur

Rapport

CFH-rapport 12/19
aclidinium (Eklira® Genuair®)

Vastgesteld in de CFH-vergadering van 26 november 2012

Uitgave

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

Volgnummer 2012117736
Afdeling Zorg Advies
Auteur Dr. M. van der Graaff
Doorkiesnummer Tel. (020) 797 88 92

Bestellingen CFH-rapporten staan op de website (www.cvz.nl).

Inhoud:

pag.

Samenvatting

1 1. Inleiding

1 2. Nieuwe chemische verbinding

1 2.a. Aclidinium (Eklira® Genuair®)

1 2.a.1. Voorstel fabrikant

1 2.a.2. Beoordeling opname in het GVS

1 2.a.3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

2 2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid

2 2.a.5. Standaarddosis

2 2.a.6. Conclusie plaats in het GVS

2 3. Conclusie

Bijlage(n)

1. Farmacotherapeutisch rapport Aclidinium (Eklira® Genuair®)

1. Inleiding

In de brief van 9 oktober 2012 verzoekt de minster van Volksgezondheid, Welzijn en Sport de voorzitter van het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toets uit te voeren over aclidinium (Eklira® Genuair®).

2. Nieuwe chemische verbinding

2.a. Aclidinium (Eklira® Genuair®)

Samenstelling

Aclidinium, 322 µg inhalatiepoeder

Geregistreerde indicatie

Onderhoudsbehandeling van chronische obstructieve longziekte (COPD) bij volwassenen.

2.a.1. Voorstel fabrikant

Op basis van de therapeutische gelijkwaarde aan tiotropium bij de behandeling van patiënten met matige tot ernstige COPD is aclidinium onderling vervangbaar met tiotropium. De fabrikant stelt voor aclidinium met tiotropium te clusteren op bijlage 1A.

2.a.2. Beoordeling opname in het GVS

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen moet eerst worden beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen. Voor toetsing van de onderlinge vervangbaarheid komt vergelijking met tiotropium in aanmerking. Dit is eveneens een langwerkend anticholinergicum dat geregistreerd is voor de toepassing bij COPD. Dit geneesmiddel is nu opgenomen op bijlage 1B.

2.a.3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

Gelijksoortig indicatiegebied

Tiotropium is geregistreerd als bronchusverwijder voor de onderhoudsbehandeling van COPD, ter verlichting van symptomen bij patiënten.

Conclusie: Het indicatiegebied van aclidinium is gelijksoortig aan dat van tiotropium.

Gelijke toedieningsweg

Beide geneesmiddelen worden per inhalatie ingenomen.

Conclusie: De middelen hebben een gelijke toedieningsweg.

Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie

De veiligheid en effectiviteit van beide geneesmiddelen is niet vastgesteld bij kinderen en derhalve dienen beide geneesmiddelen niet te worden gebruikt bij patiënten onder 18 jaar.

Conclusie: Aclidinium en tiotropium zijn bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie.

Klinische relevante verschillen in eigenschappen

Op basis van twee beschikbare placebogecontroleerde onderzoeken heeft aclidinium bij patiënten met matige of ernstige COPD een groter klinisch relevant effect op de pre-dosis FEV1 en de kwaliteit van leven dan de placebobehandeling. Aclidinium leidt tot een grotere afname van matige tot ernstige exacerbaties en een afname van gebruik van rescue medicatie dan placebo.
Op basis van de enige, niet gepubliceerde directe vergelijking is het effect op FEV1 en symptomen vergelijkbaar met tiotropium na zes weken behandelen. Ook op basis van indirecte vergelijkingen zijn de gunstige en ongunstige effecten van aclidinium vergelijkbaar met tiotropium.
Conclusie: Er zijn geen klinisch relevante verschillen in eigenschappen.

2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Aclidinium is onderling vervangbaar met tiotropium.

2.a.5. Standaarddosis

Er is geen DDD vastgesteld voor aclidinium. De afgemeten dosering is 343 µg 2 dd. Als standaarddosering kan dan ook 343 µg 2dd worden aangehouden.
De DDD van tiotropium is 18 µg 1dd. Dit is tevens de standaarddosering.

2.a.6. Conclusie plaats in het GVS

Aclidinium kan op bijlage 1A worden geplaatst in een nieuw te vormen cluster met tiotropium.

3. Conclusie

Op grond van de bovenstaande overwegingen kan aclidinium als onderling vervangbaar worden beschouwd met tiotropium. Aclidinium kan daarom in een nieuw te vormen cluster met tiotropium worden geplaatst op bijlage 1A met een standaarddosering van 686 µg.

De Voorzitter van de Commissie Farmaceutische Hulp

Prof. dr. J.H.M. Schellens

De Secretaris van de Commissie Farmaceutische Hulp

Dr. M. van der Graaff

Farmacotherapeutisch rapport aclidinium (Eklira® Genuair®) bij de indicatie 'COPD'

Geneesmiddel. 322 µg aclidinium (als bromide).
Geregistreerde indicatie. "Onderhoudsbehandeling voor bronchodilatatie voor de verlichting van symptomen van chronische obstructieve longziekte (COPD) bij volwassenen"
Dosering. 322 µg 2x/dag, met de Genuair-inhalator. Iedere afgeleverde dosis (de dosis die het mondstuk van de inhalator verlaat) bevat 375 µg aclidiniumbromide, het equivalent van 322 µg aclidinium. Dit stemt overeen met een afgemeten dosis van 400 µg aclidiniumbromide, het equivalent van 343 µg aclidinium.
Werkingsmechanisme. Aclidinium is een competitieve, selectieve muscarinereceptorantagonist (ook bekend als anticholinergicum) met een langere verblijftijd op de M3 muscarinereceptoren dan de M2-receptoren. De bronchodilatie berust hoofdzakelijk op een lokaal effect op de bronchiale gladde musculatuur. De werking treedt binnen 30 minuten in, is maximaal binnen 1-3 uur en houdt 12 uur aan.

Samenvatting therapeutische waarde

Gunstige effecten. Op basis van twee beschikbare placebogecontroleerde onderzoeken heeft aclidinium bij patiënten met matige of ernstige COPD een groter klinisch relevant effect op de pre-dosis FEV1 en kwaliteit van leven dan de placebobehandeling. Aclidinium leidt tot een grotere afname van matige tot ernstige exacerbaties dan placebo. Ook op basis van de enige, niet gepubliceerde indirecte vergelijking lijkt het effect op FEV1 en symptomen vergelijkbaar met tiotropium na zes weken behandelen.
Ongunstige effecten. De bijwerkingen van aclidinium komen overeen met tiotropium.
Ervaring. De ervaring met aclidinium is beperkter dan die met de vergeleken behandeling.
Toepasbaarheid. De toepasbaarheid van aclidinium is even breed als die van tiotropium.
Gebruiksgemak. Het gebruiksgemak van aclinidium is gelijk aan dat van tiotropium.
Eindconclusie. Bij de behandeling van COPD heeft aclidinium een gelijke therapeutische waarde als tiotropium.

1. Aandoening

Ontstaanswijze. Chronisch obstructieve longziekte ('chronic obstructive pulmonary disease', COPD) is een chronisch progressieve aandoening, die gekarakteriseerd wordt door een luchtwegobstructie die niet volledig omkeerbaar is. Deze obstructie is geassocieerd met een abnormale ontstekingsreactie van de longen op schadelijke deeltjes of gassen. De luchtwegobstructie wordt gekenmerkt door een combinatie van een ontsteking van de kleine en grote luchtwegen (obstructieve bronchiolitis) en parenchym schade (emfyseem).[1] Roken is verreweg de belangrijkste risicofactor. Andere risicofactoren zijn: beroepen of hobby's met blootstelling aan kleine deeltjes en (zelden) een familiair voorkomend enzymtekort (α1-antitrypsine).[2]

Symptomen. Patiënten met COPD hebben last van hoesten en/of opgeven van sputum en kortademigheid, aanvankelijk bij inspanning, later ook in rust. COPD is een chronisch invaliderende aandoening. De aandoening is deels irreversibel en doorgaans progressief. De eerste symptomen doen zich meestal voor na het 40ste levensjaar.[2]

Prevalentie/incidentie. Op 1 januari 2007 waren er 276.100 (95%-BI: 199.000- 381.600) mensen met COPD in Nederland (prevalentie). Dit waren 18,3 per 1.000 mannen en 15,5 per 1.000 vrouwen. In 2007 kwamen er ongeveer 47.600 nieuwe patiënten met COPD bij (incidentie). Dit brengt het totaal aantal mensen met gediagnosticeerde COPD op 323.600 (95%-BI: 247.900 - 430.200) in 2007.[3]

Ernst. De ernst van COPD wordt uitgedrukt in het volume lucht dat na maximale inademing in 1 seconde kan worden uitgeademd (forced expiratory 1-second volume, FEV1; tabel 1).[4] De FEV1- wordt gemeten in liter, maar in de praktijk weergegeven als percentage van de voorspelde waarde, na correctie voor leeftijd, lengte, geslacht en ras.

Tabel 1. Indeling van de ernst van chronisch obstructieve longziekte (COPD) NHG standaard[5]

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

FEV1 = geforceerde expiratoire 1-secondevolume.
*FEV1-waarden na gebruik van een luchtwegverwijder. In alle stadia geldt dat na behandeling met een bronchusverwijder de ratio tussen FEV1 en geforceerde vitale capaciteit (FVC) < 0,7 is.

De ernst van de COPD wordt ook bepaald door de ernst van de dyspneu en van andere klachten (hoesten, slijm opgeven), de ernst en de frequentie van exacerbaties, de beperkingen van het inspanningsvermogen, de kwaliteit van leven en de aanwezigheid van comorbiditeit. Bij 10% van de patiënten met COPD ontstaan metabole en systemische veranderingen (gestoorde eiwitbalans, afgenomen spiermassa), die leiden tot een verminderde voedingstoestand.[5]
Patiënten met COPD hebben een verminderde kwaliteit van leven op zowel fysiek, 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 bekort de levensverwachting bij mannen met gemiddeld 8 jaar en bij vrouwen met gemiddeld 10,5 jaar.[6]

Behandeling. Doel van de behandeling is het op korte termijn verbeteren van het welzijn van de patiënt door vermindering van de klachten, verbetering van de longfunctie en het inspanningsvermogen, voorkomen van exacerbaties en het op lange termijn voorkomen of vertragen van een eventuele versnelde achteruitgang van de longfunctie, complicaties en invaliditeit.[1] De belangrijkste niet-medicamenteuze stap bij COPD is stoppen met roken.

Medicamenteuze behandeling volgens de NHG-standaard COPD.[5]
Kortwerkende luchtwegverwijders
- een anticholinergicum (ipratropium)
- een β_2-sympathicomimeticum (salbutamol, terbutaline)

Langwerkende luchtwegverwijder:
- anticholinergicum (tiotropium)

- β_2-sympathicomimeticum (salmeterol of formoterol)
Inhalatiecorticosteroïden
- beclometason, budesonide, fluticason (alleen fluticason is geregistreerd voor de indicatie COPD)

Licht COPD: Bij COPD wordt in eerste instantie begonnen met kortwerkende luchtwegverwijders. Bij onvoldoende effect (aanhoudende klachten van dyspneu) kan overgegaan worden op een combinatie van deze middelen.
Matig ernstig COPD: Bij onvoldoende respons (aanhoudende klachten van dyspneu, exacerbaties) bij patiënten met (matig) ernstig COPD (GOLD II-IV) kan worden overgestapt op een langwerkende luchtwegverwijder. Bij patiënten met stabiel matig ernstig COPD die inhalatiecorticosteroïden gebruiken wordt overwogen de inhalatiecorticosteroïden te staken en het verdere beleid te laten afhangen van het al dan niet optreden van exacerbaties of een geleidelijke toename van de luchtwegklachten in de twee aansluitende maanden.
Ernstig COPD: Bij patiënten met ernstige COPD (GOLD III/IV) of met cardiale comorbiditeit is er een lichte voorkeur voor tiotropium vanwege verschillen in werkzaamheid en een iets gunstiger bijwerkingenprofiel in vergelijking met langwerkende β_2-sympathicomimetica. Zo nodig kunnen beide soorten langwerkende middelen gecombineerd worden.
Bij patiënten met frequente exacerbaties (twee of meer per jaar) kan een proefbehandeling met inhalatiecorticosteroïden worden overwogen. Bij een afname van het aantal exacerbaties wordt de behandeling voortgezet. Als de exacerbaties niet afnemen wordt de behandeling gestaakt.

2. Beoordelingsmethode

2a Keuze vergelijkende behandeling
Aclidinium is een langwerkend anticholinergicum en heeft dezelfde plaats in de behandeling als tiotropium dat het enige beschikbare langwerkende anticholinergicum op dit moment is. Voor het bepalen van de therapeutische waarde van aclidinium, wordt aclidinium daarom vergeleken met tiotropium.

2b Verantwoording literatuuronderzoek
Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de 1B-tekst van het registratiedossier, de EPAR en van onderzoeken die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek werd uitgevoerd in de bestanden van *Medline*, *Embase* en *Cochrane* op 5 oktober 2012. De volgende zoektermen werden gebruikt: COPD, aclidinium, tiotropium bromide, Eklira.
Er werden geen relevante trials gevonden die niet in het dossier aanwezig waren. Het dossier dat de fabrikant had aangeleverd bevatte 1 trial (M/34273/39), die niet gepubliceerd was in een peer-reviewed tijdschrift, maar de gegevens waren beschikbaar in een clinical study report.
Tabellen 1-3 geven weer welke van de gevonden studies en andere bronnen zijn gebruikt.

Tabel 1. Klinische studies die zijn betrokken in de beoordeling

1e auteur en jaar van publicatie [ref]	*onderzoeksopzet (level of evidence)*	*patiënten*		*interventie en controle*	*follow-upduur*	*belangrijkste uitkomst-maten*	*stat. analyse (ITT/PP)*	*Kans op bias*
		aantal	*kenmerken*					
LAS39 studie, 2012[7]	Fase IIIb Multicenter gerandomiseerde, dubbelblind, dubbel-dummy cross-over trial.	414	Matige tot ernstige COPD (stadium II en III).	Aclidiniumbromide 400 µg, Tiotropium 18 µg en placebo	6 weken	FEV1 (AUC 0-24)	ITT*/PP	nee
Jones, 2012[8] (ATTAIN studie)	Fase III Dubbelblinde gerandomiseerde studie	828	Matige tot ernstige COPD (stadium II en III)	Aclidiniumbromide (200 of 400 µg) en placebo	24 weken	FEV1	ITT*	nee
Kerwin, 2012[9] (ACCORD studie)	Fase III Dubbelblinde gerandomiseerde studie	561	Matige tot ernstige COPD (stadium II en III)	Aclidiniumbromide (200 of 400 µg) en placebo	12 weken	FEV1	ITT**	nee

* ITT = alle patiënten $\geq$ dan 1 dosis van de studiemedicatie én met een baseline en tenminste 1 postbaseline FEV1 meting
** ITT = alle patiënten met een baseline én tenminste 1 postbaseline FEV1 meting

Tabel 2. Klinische studies die niet zijn betrokken in de beoordeling

1e auteur en jaar van publicatie [ref]	*reden van verwerpen*
Fuhr, 2012[10]	kortdurende (15dg) en kleine studie (n=30) waarin aclidinium werd vergeleken met tiotropium

Tabel 3. Andere bronnen die zijn gebruikt in de beoordeling

titel [ref]	*uitgevende instantie*
EPAR Eklira Genuair, 2012[11]	EMA, Londen
Richtlijn medicamenteuze therapie van COPD, 2007[1]	Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, Utrecht
NHG-standaard COPD, 2007[5]	Nederlands Huisartsen Genootschap, Utrecht

3. Therapeutische waarde

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

3a Gunstige effecten

De EMA beveelt de FEV1 aan als primaire uitkomstmaat in onderzoek naar symptomatische behandeling van patiënten met COPD. De pre-dosis FEV1 heeft hierbij de voorkeur. Het is echter aanbevolen dat de FEV1 zowel pre- als na de dosis wordt gemeten, zowel bij baseline als bij elk follow-up bezoek gedurende de studieperiode. Van belang is niet alleen de gemiddelde waarde gedurende een bepaalde behandelperiode, maar ook het beloop van de waarden over de dag. Naast de FEV1 moeten de resultaten van een secundaire uitkomstmaat beschikbaar zijn. De EMA beveelt als secundaire uitkomstmaat een patiënt gerelateerde of symptoom gerelateerde uitkomstmaat aan. Bij matige tot ernstige COPD gaat het om het aantal exacerbaties of symptomen zoals kortademigheid bij inspanning, de kwaliteit van leven beoordeeld door een ziekte-specifieke vragenlijst zoals St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) of het bepalen van de inspanningstolerantie. Voor bronchodilatators kan een studie tussen de zes en 12 weken acceptabel zijn. Echter, om te kunnen concluderen dat een geneesmiddel een effect heeft op de frequentie van exacerbaties, zijn resultaten nodig van een trial met een follow-up duur van meer dan 12 weken.[12]

Studies

In zowel de LAS39 (niet gepubliceerd), de ATTAIN studie als de ACCORD studie waren patiënten met matig-ernstige COPD (stadium II en III), een leeftijd van $\geq$ 40 jaar en een rookgeschiedenis $\geq$ 10 pakjesjaren (één pakjesjaar = roken van $\geq$ 20 sigaretten per dag gedurende één jaar) geïncludeerd. Genuair inhalators die aclidinium bevatten en de placebo behandeling van aclidinium werden in dezelfde toedieningsvorm aangeboden om het dubbelblinde karakter van de studie te waarborgen. Hetzelfde geldt voor de tiotropium capsules en de placebo behandeling van tiotropium.

Evidentie

LAS39 studie

Opzet: in een niet gepubliceerd, dubbelblind, multicenter, gerandomiseerde fase IIIb studie werd de effectiviteit van aclidinium vergeleken met tiotropium en placebo bij patiënten met matige of ernstige COPD. De behandelduur was zes weken.

Resultaten: In totaal werden 414 patiënten gerandomiseerd. De behandelgroepen waren vergelijkbaar wat betreft demografische en baseline karakteristieken. De gemiddelde leeftijd was 62,3 jaar. De behandelgroepen verschilden alleen in leeftijdsdistributie: in de placebogroep was een hoger percentage patiënten (50,6%) tussen de 60 en 70 jaar dan in de aclidinium- (42,7%) en tiotropiumgroep (43,0%). Na zes weken was de toename ten opzichte van baseline in FEV1 AUC 0-24 (het gemiddelde gedurende 24 uur na de eerste toediening) klinisch relevant groter in de aclidiniumgroep dan in de placebogroep (verschil tov placebo 150 ml, $p < 0,0001$)[7] en was even groot voor aclidinium als voor tiotropium (verschil 10 ml, $p = 0,6721$). De afname van COPD

symptomen (buiten adem, hoesten en sputum) ten opzichte van baseline was statistisch significant groter in de aclidiniumgroep versus placebo (p < 0,0001) en was numeriek groter in de aclidinium- dan in de tiotropiumgroep (p waarde niet vermeld)[7] (Tabel 4).

Tabel 4. Gunstige effecten van aclidinium en vergeleken behandeling (tiotropium) in gerandomiseerd onderzoek bij patiënten met matige tot ernstige COPD, na 6 weken behandeling; LAS39-studie[7]

	Aclidiniumbromide 400 µg 2dd (n = 171) vs. placebo (n = 85) *p*	*Tiotropiumbromide 18 µg 1dd (n = 158) vs. placebo (n = 85)* *p*	*Aclidiniumbromide vs. tiotropiumbromide* *p*
primaire uitkomstmaat			
Toename tov baseline in pre-dosis FEV1 AUC 0-24 in ml na zes weken behandelen	150 ml, P < 0,05	140 ml, P < 0,05	10 ml, P = 0,672
secundaire uitkomstmaten			
Afname van symptomen na zes weken behandelen	P < 0,001	P < 0,001	Niet vermeld

FEV1 = forced expiratory 1-second volume; AUC 0-24 = area under the curve over de 24 uurs-periode direct na de ochtenddosering

AUC 0-24 = het gemiddelde gedurende 24 uur na de eerste toediening

ATTAIN studie

Opzet: in een dubbelblind, multicenter, gerandomiseerde fase III studie werd de effectiviteit en veiligheid van aclidinium vergeleken met placebo bij patiënten met matige of ernstige COPD. De behandelduur was 24 weken.

Resultaten: In totaal werden 828 patiënten gerandomiseerd (819 ITT en veiligheid populatie). De resultaten van de onderzoeksarm met afgemeten dosis van aclidiniumbromide 200 µg 2x p/d zijn (n = 277) in dit rapport niet opgenomen, omdat de aanbevolen afgemeten dosis 400 µg (equivalent van 343 aclidinium) 2x p/d is. Bij aanvang van de studie verschilden de studiegroepen niet in leeftijd, geslacht en ziektestatus. De gemiddelde leeftijd van de totale groep patiënten was 62,4 jaar, 67,4% was man en 52,8% was roker. De pre-dosis FEV1 s'ochtends bij baseline was 1,51L. De behandeling van aclidinium resulteerde in een significante verandering versus placebo na 24 weken (toename in pre-dosis FEV1 's ochtends van 128 ml (p < 0,0001)).[8] Na 24 weken was de verbetering in de SGRQ totale score vergeleken met placebo -4,6 +/- 1,1 units (P < 0,0001)[8]. 57% van de patiënten in de aclidiniumgroep en 41% van de patiënten in de placebogroep had een afname van SGRQ score van $\geq$ 4 units (p < 0,001). De frequentie van matige of ernstige COPD exacerbaties verschilde niet tussen de aclidiniumgroep en placebogroep.

Tabel 5. Gunstige effecten van aclidinium in placebogecontroleerd, gerandomiseerd onderzoek bij patiënten met matige tot ernstige COPD, na 24 weken behandeling, ATTAIN-studie[8]

	Aclidiniumbromide 400 µg 2dd *(n = 269)*	*Placebo 2dd* *(n = 273)*	*p*
primaire uitkomstmaat			
Uitgangswaarde pre-dosis FEV1 in L	1,51 ± 0,53L	1,50 ± 0,49L	
Toename pre-dosis FEV1 in ml tov placebo na 24 weken behandelen (gemiddelde ± SE)	128 ± 22 ml		P < 0,0001
secundaire uitkomstmaten			
SGRQ; totale score			
Uitgangswaarde (gemiddeld ± SD)	47,6 ± 17,7	45,1 ± 15,8	
Afname tov placebo na 24 weken behandelen (gemiddeld ± SD)	-4,6 ± 1,1		P < 0,0001
% ptn met afname $\geq$ 4 units	57,3%	41,0%	P < 0,001
Matige of ernstige COPD exacerbaties (frequentie per patiënt/jaar)	0,34	0,47	p = 0,06

FEV1 = forced expiratory 1-second volume; SGRQ = St. George's Respiratory Questionnaire

ACCORD studie

Opzet: in een dubbelblind, multicenter, gerandomiseerde fase III studie werd de effectiviteit en veiligheid van aclidinium vergeleken met placebo bij patiënten met matige of ernstige COPD. De behandelduur was 12 weken.

Resultaten: In totaal werden 561 patiënten gerandomiseerd. Alleen de resultaten van de onderzoeksarm met aanbevolen afgemeten dosis aclidiniumbromide 400 µg (equivalent van 343 aclidinium) 2x p/d zijn in dit rapport opgenomen. Bij aanvang van de studie verschilden de studiegroepen niet in demografische en baseline karakteristieken. De gemiddelde leeftijd van de totale groep patiënten was 64,3 jaar, 53% was man en 44,8% was roker. De pre-dosis FEV1 s'ochtends bij baseline was 1,36L. De behandeling van aclidinium resulteerde na 12 weken in een significante toename in pre-dosis FEV1 's ochtends van 124 ml ($p < 0,0001$) versus placebo na 12 weken.[9] De toename in SGRQ totale score ten opzichte van placebo was -2,5 units.[9] Er was geen verschil in percentage patiënten met een afname van $\geq$ 4 units (41% vs. 36%, $p = 0,139$). De frequentie van matige of ernstige COPD exacerbaties verschilde niet tussen de aclidiniumgroep en de placebogroep ($p = 0,091$).

Tabel 6. Gunstige effecten van aclidinium in placebogecontroleerd, gerandomiseerd onderzoek bij patiënten met matige tot ernstige COPD, na 12 weken behandeling, ACCORD-studie[9]

	Aclidiniumbromide 400 µg 2dd	*Placebo*	*p*
	(n = 190)	*(n = 186)*	
primaire uitkomstmaat			
Uitgangswaarde pre-dosis FEV1 in L	1,33 ± 0,49L	1,38 ± 0,57L	
Toename pre-dosis FEV1 in ml tov placebo na 24 weken behandelen (gemiddelde)	124 ml		P < 0,0001
secundaire uitkomstmaten			
SGRQ; totale score			
Uitgangswaarde	48,3 ± 17,8	45,1 ± 16,3	
Afname tov placebo na 24 weken behandelen (gemiddeld)	-2,5		P = 0,019
% ptn met afname $\geq$ 4 units	41%	36%	p = 0,139
Matige of ernstige COPD exacerbaties (frequentie per patiënt/jaar)			p = 0,091*

FEV1 = forced expiratory 1-second volume; SGRQ = St. George's Respiratory Questionnaire

* percentage matige of ernstige COPD exacerbaties was in de aclidiniumgroep 34% lager dan in de placebogroep, maar dit verschil was niet significant.

Discussie

Een verandering in pre-dosis FEV1 van tenminste 100-140 ml wordt door de American Thoracic Society/European Respiratory Society (ATS/ERS) beschouwd als klinisch relevant.[13] Ten opzichte van placebo werd dit verschil gehaald (gemiddeld verschil aclidinium vs. placebo: 124 ml – 150 ml). De verandering in pre-dosis FEV1 met aclidinium ten opzichte van placebo is vergelijkbaar met de gerapporteerde verandering in pre-dosis FEV1 die gerapporteerd is in de systematische review van Karner et al.[14] waarin de effectiviteit van tiotropium versus placebo is beoordeeld (gemiddeld verschil tiotropium vs. placebo: 113,1 ml – 124,7 ml).

Bij de SGRQ wordt een afname in symptoomscore van vier units beschouwd als een licht klinisch relevante verandering.[15,16] Na zes maanden was het percentage patiënten met een klinisch relevante afname in SGRQ totaal score (> -4 units) groter in de aclidinium groep (57%) dan in de placebo groep (41%) ($p < 0,001$). Ook het percentage patiënten met een klinisch relevante afname in de ademnood (beoordeeld aan hand van de Transition Dyspnoea Index hoger) was hoger in de aclidiniumgroep (56,9%) dan in de placebogroep (45,5%) ($p < 0,004$).

In een systematische review waarin tiotropium werd vergeleken met placebo was het percentage patiënten met een klinisch relevante afname in de SGRQ totaal score hoger in de tiotropiumgroep dan in de placebogroep (OR 1,52 95% BI (1,38-1,68)).[14]

In de direct vergelijkende studie werd de verandering in symptomen beoordeeld middels de E-RS vragenlijst. De afname van symptomen (nachtelijke en ochtendsymptomen) was groter in de aclidiniumgroep dan in de placebogroep en vergelijkbaar met tiotropium. Na zes weken behandeling was er geen verschil in het gebruik van symptoom verlichtende medicatie tussen aclidinium en tiotropium (-0,4 pufjes, $p > 0,05$), maar leidden beide behandelingen tot minder gebruik van symptoomverlichtende medicatie dan de placebobehandeling.[7]

Een gepoolde analyse van drie en zes maanden durende placebogecontroleerde onderzoeken toonde een statistisch significante daling in het aantal matige tot ernstige exacerbaties aan met aclidinium in vergelijking met placebo (verhouding per patiënt per jaar: respectievelijk 0,31 vs. 0,44; p = 0,0149). In de review naar effectiviteit van tiotropium versus placebo werd vermeld dat minder patiënten één of meer COPD exacerbaties rapporteerden in de tiotropiumgroep (38%) dan in de placebogroep (44%) (OR 0,78, 95%BI (0,70-0,87)).[17]

Conclusie.
Op basis van twee beschikbare placebogecontroleerde onderzoeken heeft aclidinium bij patiënten met matige of ernstige COPD een groter klinisch relevant effect op de pre-dosis FEV1 en de kwaliteit van leven dan de placebobehandeling. Aclidinium leidt tot een grotere afname van matige tot ernstige exacerbaties en een afname van gebruik van rescue medicatie dan placebo.
Op basis van de enige, niet gepubliceerde directe vergelijking is het effect op FEV1 en symptomen vergelijkbaar met tiotropium na zes weken behandelen. Ook op basis van indirecte vergelijkingen zijn de gunstige effecten vergelijkbaar met tiotropium.

3b Ongunstige effecten

Evidentie. De meeste ongunstige effecten waren mild tot matig in ernst en vergelijkbaar voor aclidinium en tiotropium.[7] De volgende ongunstige effecten kwamen bij beide behandelingen het meest voor: hoofdpijn, nasofaryngitis en hoesten.[7] Hoofdpijn werd vaker gerapporteerd in de aclidiniumgroep dan in de tiotropiumgroep, terwijl nasofaryngitis even vaak gerapporteerd werd in de aclidinium- als in de tiotropiumgroep, maar vaker dan in de placebogroep. Anticholinerge bijwerkingen (droge mond, obstipatie, urineretentie) kwamen met een zeer lage frequentie voor. Ook de incidentie van cardiale complicaties was laag (< 2 patiënten in elke behandelgroep). Het percentage patiënten dat de behandeling stopte vanwege ongunstige effecten was laag (< 3,5%) en gelijk voor aclidinium, tiotropium en placebo.[7,]

Conclusie. De bijwerkingen van aclidinium komen overeen met tiotropium.

3c1 Ervaring

Tabel 7. Ervaring met aclidinium en tiotropium*

	Aclidiniumbromide	*Tiotropiumbromide*
beperkt: < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)	X [2012]	
voldoende: ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren		
ruim: > 10 jaar op de markt		X [2001]

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

Conclusie. De ervaring met aclidinium is beperkt en die met tiotropium is ruim.

3c2 Toepasbaarheid
Specifieke groepen: Dosisaanpassing van aclidinium is niet vereist voor ouderen, patiënten met een leverfunctiestoornis of patiënten met een nierfunctiestoornis. De plasmaconcentratie van tiotropium kan stijgen bij verminderde nierfunctie. Bij patiënten met matige tot ernstige nierfunctie tiotropium alleen gebruiken als de verwachte voordelen opwegen tegen het mogelijke risico.

Interacties: Gelijktijdig gebruik van aclidinium of tiotropium met andere anticholinergica-bevattende geneesmiddelen, is niet onderzocht en wordt daarom niet aanbevolen.

Waarschuwingen en voorzorgen: Aclidinium en tiotropium zijn niet geïndiceerd bij astma of voor de behandeling van acute bronchospasmen, dus als 'rescue' therapie. Toediening kan paradoxaal bronchospasme veroorzaken: in dat geval behandeling staken. Door de anticholinerge werkingen dienen beide middelen met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met gesloten hoek glaucoom of urinerentie en bij patiënten met symptomatische prostaathyperplasie of blaashalsobstructie. Bij anticholinergica wordt ook aanbevolen om voorzichtig te zijn bij

hypertensie, aritmieën, hartfalen, coronaire vaatziekten. Bij langdurig gebruik kans op tandbederf (cariës).

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

Conclusie
De toepasbaarheid van aclidinium is even breed als die van tiotropium.

3c3 Gebruiksgemak

Tabel 8. Gebruiksgemak van aclidinium en vergeleken behandeling

	Aclidinium	*Tiotropium*
Toedieningswijze	Per inhalatie met Genuair Inhalator	Per inhalatie met de HandiHaler
Toedieningsfrequentie	2x/dag	1x/dag

Beide middelen zijn toe te dienen met een droogpoederinhalator. Tiotropium is daarnaast ook beschikbaar als aërosol. Daardoor kan de arts bij dat middel de toedieningwijze beter afstemmen op de eigenschappen (kracht, coördinatie) van de patiënt. Aclidinium wordt gebruikt met een multidose-inhaler en tiotropium met een singledose-inhaler. In een singledose-inhaler moet elke capsule apart worden geplaatst, maar daar staat tegenover dat er meer controle over het gebruik is omdat de patiënt aan de lege capsule kan zien dat het medicijn is geïnhaleerd. De Genuair inhalator heeft echter ook een indicator dat aangeeft of de dosis wel of niet goed is geïnhaleerd. De toedieningsfrequentie van aclidinium is twee keer per dag en dat van tiotropium één keer per dag. In de direct vergelijkende studie (niet gepubliceerd), wordt aangegeven dat het merendeel van de patiënten (80,1%) de voorkeur had voor de Genuair inhalator boven de HandiHaler inhalator.[7] Dit leidde echter niet tot een verschil in klinische relevante gunstige of ongunstige effecten tussen beide geneesmiddelen (zie paragraaf 3a en 3b).

Conclusie. Het gebruiksgemak van aclidinium is vergelijkbaar aan dat van tiotropium.

3d Eindconclusie therapeutische waarde
Er is slechts één niet gepubliceerde studie waarin de effectiviteit van aclidinium wordt vergeleken met tiotropium in de aanbevolen dosering en met een voldoende lange behandelduur. Deze studie laat zien dat er geen verschil is in de effectiviteit op FEV1, COPD symptomen en bijwerkingen tussen de twee behandelingen.
Bij de behandeling van COPD heeft aclidinium een gelijke therapeutische waarde ten opzichte van tiotropium.

4. Claim van de fabrikant en oordeel van de CFH

4a Claim van de fabrikant
"Eklira Genuair is geïndiceerd als onderhoudsbehandeling voor bronchodilatatie voor de verlichting van symptomen van chronische obstructieve longziekte (COPD) bij volwassenen. Ten opzichte van placebo resulteert behandeling met aclidinium in

- een klinisch relevante en aanhoudende verbetering van de longfunctie vanaf dag 1
- een klinisch relevante verbetering van dyspneu en ziektespecifieke gezondheidstoestand
- een afname van de noodzaak voor rescue-medicatie
- verbetering van dagelijkse symptomen van COPD en nachtelijke en ochtendsymptomen
- een daling in het aantal matige tot ernstige exacerbaties

Het effect en het bijwerkingenprofiel van aclidinium is vergelijkbaar met tiotropium. Voordelen van aclidinium ten opzichte van tiotropium zijn een grotere verbetering van de bronchodilatatie op de eerste dag van de behandeling en een grotere verbetering van de COPD symptomen in de vroege ochtend. Bovendien heeft circa 80% van de patiënten de voorkeur voor de Genuair inhalator (aclidinium) boven de HandiHaler inhalator (tiotropium).

Over het geheel genomen heeft aclidinium een gelijke therapeutische waarde als tiotropium.''

4b Oordeel CFH over de claim van de fabrikant
Ten opzichte van placebo leidt aclidinium tot een verbetering van de FEV1 met 124-128 ml, een verbetering in kwaliteit van leven, een afname van matige tot ernstige exacerbaties, en een afname van rescue medicatie. De kortdurende niet gepubliceerde direct vergelijkende studie toont dat aclidinium vergelijkbare effecten heeft op de FEV1, symptomen, gebruik van rescue medicatie en bijwerkingen en dat het merendeel van de patiënten de voorkeur had voor de Genuair inhalator boven de HandiHaler inhalator. Ook op basis van indirecte vergelijkingen zijn de gunstige en ongunstige effecten van aclidinium vergelijkbaar met tiotropium. Op basis van deze data wordt geconcludeerd dat aclidinium een gelijke therapeutische waarde heeft als tiotropium bij de behandeling van COPD.

5. Literatuur
Zie pagina 11.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 26 november 2012.

De gegevens uit dit farmacotherapeutisch rapport zullen worden verwerkt in hoofdstuk 7/B/30 van het Farmacotherapeutisch Kompas.

Bijlage
Wijzigingen voor Farmacotherapeutisch kompas

CFH-advies
Indien bij COPD de klachten ondanks regelmatig gebruik van kortwerkende luchtwegverwijders aanhouden kan worden overgegaan op een langwerkende luchtwegverwijder. Hierbij kan gekozen worden uit langwerkende parasympathicolytica (tiotropium, glycopyrronium en aclidinium) of langwerkende ß2-sympathicomimetica (formoterol, indacaterol en salmeterol). Op basis van de huidige gegevens kan er geen voorkeur worden aangegeven.

Literatuur

[1] Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT). Richtlijn medicamenteuze therapie van COPD. Den Bosch: NVALT; 2007.
[2] Farmacotherapeutisch Kompas, 2012. http://www.fk.cvz.nl/
[3] Nationaal Kompas Volksgezondheid. Cijfers COPD (prevalentie, incidentie en sterfte) uit de Volksgezondheid toekomst verkenning VTV 2011. RIVM 2012.
[4] Geijer RMM, Van den Berg, JWK. Inhalatietherapie bij COPD. Gebu 2008;42:111-19.
[5] Smeele UJM, Van Weel C, Van Schayck CP et al. NHG-standaard COPD (Tweede herziening). Huisarts Wet 2007;50:362-79.
[6] Feenstra TL, Genugten MLL, Hoogenveen RT, et al. The impact of aging and smoking on the future burden of chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2001;164:590-596.
[7] Clinical study report, Code: M/34273/39. A multiple dose, double-blind, double-dummy, placebo controlled, parallel clinical trial to assess the efficacy and safety of twice daily inhaled aclidinium bromide 400 µg compared to placebo and to tiotropium bromide in patients with stable moderate tot severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Almirall, 2012.
[8] Jones PW, Singh D, Bateman ED, et al. Efficacy and safety of twice-daily aclidinium bromide in COPD patients: the attain study. ERJ Express. 2012;40:830-6.
[9] Kerwin EM, D'Urzo AD, Gelb AF, et al. ACCORD I study investigators. Efficacy and safety of a 12-week treatment with twice daily aclidinium bromide in COPD patients (ACCORD COPD I). COPD 2012;9:90-101.
[10] Fuhr R, Magnussen H, Sarem K et al. Efficacy of aclinidium bromide 400 µg twice daily compared with placebo and tiotropium in patients with moderate to severe COPD. Chest 2012 Mar;14:745-52.
[11] CHMP assessment report. Eklira Genuair. Procedure NO. EMEA/H/C?002211. May 2012.
[12] Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Londen: European agency for the evaluation of medicinal products; 2012.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/08/WC500130880.pdf
[13] Cazzola M, MacNee W, Martinez FJ, et al. Outcomes for COPD pharmacological trial; from lung function to biomarkers. Eur Respir J. 2008;31:416-69.
[14] Karner C, Chong J, Poole P, et al. Tiotropium versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 7. Art. No.: CD009285. DOI: 10.1002/14651858.CD009285.pub2.
[15] Jones P, Lareau S, Mahler DA. Measuring the effects of COPD on the patient. Respir Med 2005;99 Suppl B:S11-8.
[16] Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM. The St George's Respiratory Questionnaire. Respir Med 1991;85:Suppl B25-37.
[17] www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002211/WC500132661.pdf