

## National Rekommandationsliste

# Vedligeholdelsesbehandling af kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) uden astmakomponent

## Indledning

*Den Nationale Rekommandationsliste (NRL) udarbejdes af IRF i Sundhedsstyrelsen. NRL støtter alment praktiserende læger i valget mellem tilgængelige lægemidler inden for en defineret lægemiddelgruppe og til en udvalgt patientgruppe. NRL er ikke en behandlingsvejledning, men beslutningsstøtte til valg eller fravalg af et lægemiddel inden for en given lægemiddelgruppe til en konkret patientgruppe. Lægemidlers pris eller tilskudsstatus indgår ikke i vurderingen.*

Dette baggrundsnotat i Den Nationale Rekommandationsliste (NRL) omhandler lægemidler til vedligeholdelsesbehandling af kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) uden astmakomponent hos voksne i almen praksis.

Den vigtigste årsag til KOL i Danmark er tobaksrygning, og ca. 85 procent af alle tilfælde af sygdommen kan tilskrives dette<sup>(1)</sup>. Den vigtigste behandling og forebyggelse af forværring af sygdommen er derfor rygestop. Patienter med KOL, der ryger, bør således tilbydes behandling mod nikotinafhængighed<sup>(1-3)</sup>.

NRL for lægemidler til vedligeholdelsesbehandling af KOL uden astmakomponent vurderer følgende lægemidler: korttidsvirkende selektive beta-2-adrenoceptoragonister til inhalation og peroral behandling (SABA), korttidsvirkende antikolinergika til inhalation (SAMA), kombinationen af SABA/SAMA til inhalation i samme device, langtidsvirkende selektive beta-2-adrenoceptoragonister til inhalation (LABA), langtidsvirkende antikolinergika til inhalation (LAMA), kombinationen af LABA/LAMA til inhalation i samme device og glukokortikoid i kombination med langtidsvirkende  $\beta_2$ -agonist til inhalation (ICS/LABA). Nedenfor er rekommandationerne for de enkelte lægemiddelgrupper vist i tabeller.

NRL for lægemidler til vedligeholdelsesbehandling af KOL uden astmakomponent vurderer ikke kombinationsbehandlinger i separate devices. Der bliver heller ikke vurderet lægemidler til inhalation, der ikke har indikationen KOL, fx ICS som enkeltstofpræparat. Igangsættelse af behandling med theophyllin og roflumilast vurderes at være en specialistopgave, og er derfor ikke omtalt. Det samme er gældende for igangsættelse af behandling med lægemidler for KOL, der bliver administreret ved hjælp af en nebulisator.

Ved vurderingen af de forskellige lægemidler er der ikke taget højde for de forskellige typer af devices. Rådgivning og oplæring i brug af de forskellige devices kan være afgørende for behandlingen af KOL<sup>(4)</sup>. Det anbefales derfor, at læge og apotek jævnligt demonstrerer og kontrollerer inhalationsteknikken med det aktuelle device for og med patienter med KOL.

Udarbejdelsen af NRL bygger på fokuserede spørgsmål, en dokumenteret litteratursøgning, gennemgang af evidensen for lægemidlernes effekt, bivirkninger og med inddragelse af speciallistegruppens kliniske erfaringer. Metoden er beskrevet i [Model for udarbejdelse af Den Nationale Rekommandationsliste](#).

## Samlede rekommandationer

<b>Korttidsvirkende selektive beta-2-adrenoceptoragonister (SABA)</b>			
<b>Lægemiddel</b>	<b>Device</b>	<b>Vurderet dosis</b>	<b>Kommentarer</b>
<b>Ikke rekommanderet</b>			
Salbutamol inhalations-spray		0,1 mg ved behov	Kan anvendes efter behov ved bronkospasme, men bør ikke indgå i vedligeholdelsesbehandling af KOL uden astmakomponent på grund af manglende relevant klinisk betydende effekt.
Salbutamol inhalationspulver	Diskos/ Easyhaler	0,2 mg ved behov	Kan anvendes efter behov ved bronkospasme, men bør ikke indgå i vedligeholdelsesbehandling af KOL uden astmakomponent på grund af manglende relevant klinisk betydende effekt.
Terbutalin inhalationspulver	Turbuhaler	0,5 mg ved behov	Kan anvendes efter behov ved bronkospasme, men bør ikke indgå i vedligeholdelsesbehandling af KOL uden astmakomponent på grund af manglende relevant klinisk betydende effekt.
Salbutamol tabletter		12 mg daglig peroralt	Gavnlig effekt er usikker, og der er betydelig risiko for bivirkninger.
Terbutalin tabletter		15 mg daglig peroralt	Gavnlig effekt er usikker, og der er betydelig risiko for bivirkninger.

<b>Korttidsvirkende antikolinergika (SAMA)</b>		
<b>Lægemiddel</b>	<b>Vurderet dosis</b>	<b>Kommentarer</b>
<b>Ikke rekommanderet</b>		
Ipratropiumbromid inhalations-spray	2 x 20 µg 4 gange dagligt	Kan anvendes efter behov ved bronkospasme, men bør ikke indgå i vedligeholdelsesbehandling af KOL uden astmakomponent på grund af sparsom evidens for gavnlig effekt.

<b>Korttidsvirkende <math>\beta</math>2-agonist i kombination med korttidsvirkende antikolinergikum (SABA/SAMA)</b>		
<b>Lægemiddel</b>	<b>Vurderet dosis</b>	<b>Kommentarer</b>
<b>Ikke rekommanderet</b>		
Fenoterol/ipratropium inhalationspray	50 $\mu$ g/20 $\mu$ g efter behov	Der er sparsom evidens for gavnlig effekt.

<b>Langtidsvirkende selektive beta-2-adrenoceptoragonister (LABA)</b>			
<b>Lægemiddel</b>	<b>Device</b>	<b>Vurderet dosis</b>	<b>Kommentarer</b>
<b>Rekommanderet</b>			
Formoterol inhalationspulver	Turbuhaler	9 $\mu$ g 2 gange dagligt	
Formoterol inhalationsspray		12 $\mu$ g 2 gange dagligt	
Formoterol inhalationspulver	Aerolizer/Easyhaler	12 $\mu$ g 2 gange dagligt	
Indacaterol inhalationspulver	Breezhaler	150 $\mu$ g 1 gang dagligt	
Olodaterol inhalationsspray	Respimat	2 x 25 $\mu$ g 1 gang dagligt	
Salmeterol inhalationsspray		2 x 25 $\mu$ g 2 gange dagligt	
Salmeterol inhalationspulver	Diskos	50 $\mu$ g 2 gange dagligt	

<b>Langtidsvirkende antikolinergika (LAMA)</b>			
<b>Lægemiddel</b>	<b>Device</b>	<b>Vurderet dosis</b>	<b>Kommentarer</b>
<b>Rekommanderet</b>			
Tiotropium inhalationsvæske	Respimat	2 x 2,5 $\mu$ g 1 gang dagligt	
Tiotropium inhalationspulver	Zonda	10 $\mu$ g 1 gang dagligt	
Tiotropium inhalationspulver	Handihaler	18 $\mu$ g 1 gang dagligt	
Aclidinium inhalationspulver	Genuair	322 $\mu$ g 2 gange dagligt	
Glycopyrronium inhalationspulver	Breezhaler	50 $\mu$ g 1 gang dagligt	

Umeclidinium inhalationspulver	Ellipta	55 µg 1 gang dagligt	
--------------------------------	---------	----------------------	--

### Langtidsvirkende β2-agonist i kombination med langtidsvirkende antikolinergika (LAMA/LABA)

Lægemiddel	Device	Vurderet dosis	Kommentarer
<b>Rekommanderet</b>			
Tiotropium/olodaterol inhalationsvæske	Respimat	2 x 2,5 µg/2,5 µg 1 gang dagligt	
Acclidinium/formoterol inhalationspulver	Genuair	340 µg/12 µg 2 gange dagligt	
Umeclidinium/vilanterol inhalationspulver	Ellipta	55 µg/22 µg 1 gang dagligt	
Glycopyrronium/indacaterol	Breezhaler	43 µg/85 µg 1 gang dagligt	

### Glukokortikoid i kombination med langtidsvirkende β2-agonist (ICS/LABA)

Lægemiddel	Device	Vurderet dosis	Kommentarer
<b>Rekommanderet i særlige tilfælde</b>			
Fluticasonfuroat/vilanterol inhalationspulver	Ellipta	92 µg/22 µg 1 gang dagligt	De færreste KOL-patienter uden astmakomponent har gavn af behandling med ICS.  Kan anvendes ved behov for moderat dosis ICS
Budesonid/formoterol inhalationspulver	Easyhaler/ Spiromax/ Turbuhaler	320 µg/9 µg 2 gange dagligt	
Fluticasonpropionat/salmeterol inhalationspulver	Diskos/Forspiro	250 µg/50 µg 2 gange dagligt	
Beclometason/formoterol inhalationsspray		2 x 100 µg/6 µg 2 gange dagligt	
Budesonid/formoterol inhalationsspray		2 x 160 µg/4,5 µg 2 gange dagligt	

Ikke rekommanderet			
Fluticasonpropionat/ salmeterol inhalationspul- ver	Diskos/Forspiro	500 µg/50 µg 2 gange dagligt	De færreste KOL- patienter uden astmakom- ponent har gavn af be- handling med ICS. <u>Denne ICS-dosis vil sjæl- dent være den laveste effektive dosis.</u>

Rekommandationer gives med udgangspunkt i en sammenfatning og vurdering af følgende domæner for hvert enkelt fokuserede spørgsmål:

- Effekt og bivirkninger
- Kontraindikationer
- Interaktioner
- Graviditet og amning
- Patientværdier og patientpræferencer

Rekommandationer rangordnes i følgende tre niveauer for hvert enkelt fokuseret spørgsmål:

1. Rekommanderet

Lægemidler, som vurderes mere gavnlige end skadelige for de fleste patienter i forhold til ingen farmakologisk behandling samt ligeværdige valg.

2. Rekommanderet i særlige tilfælde

a) I tilfælde, hvor der er ”rekommanderede” lægemidler (niveau 1): lægemidler, som vurderes ikke at være ligeværdige med ”rekommanderede” lægemidler, men ikke mere skadelige end gavnlige for de fleste patienter i forhold til ingen farmakologisk behandling.

b) I tilfælde, hvor der ikke er ”rekommanderede” lægemidler (niveau 1): lægemidler, hvor det vurderes usikkert, om de er mere gavnlige end skadelige for de fleste patienter i forhold til ingen farmakologisk behandling.

Lægemidler, der er ”rekommanderet i særlige tilfælde”, er ikke nødvendigvis ligeværdige valg.

3. Ikke rekommanderet

Lægemidler, som vurderes mere skadelige end gavnlige for de fleste patienter i forhold til ingen farmakologisk behandling eller i forhold til lægemidler, som er ”rekommanderede”/”rekommanderede i særlige tilfælde”.

## Indholdsfortegnelse

Indledning	1
Indholdsfortegnelse	6
Emneafgrænsning	7
<b>Gennemgang af de enkelte lægemiddelgrupper</b>	<b>9</b>
<b>Korttidsvirkende selektive beta-2-adrenoceptoragonister (SABA)</b>	<b>9</b>
<b>Korttidsvirkende antikolinergikum (SAMA)</b>	<b>11</b>
<b>Korttidsvirkende <math>\beta</math>2-agonist i kombination med korttidsvirkende antikolinergikum (SABA/SAMA)</b>	<b>13</b>
<b>Langtidsvirkende selektive beta-2-adrenoceptoragonister (LABA)</b>	<b>15</b>
<b>Langtidsvirkende antikolinergikum (LAMA)</b>	<b>19</b>
<b>Langtidsvirkende <math>\beta</math>2-agonist i kombination med langtidsvirkende antikolinergikum (LABA/LAMA)</b>	<b>23</b>
<b>Glukokortikoid i kombination med langtidsvirkende <math>\beta</math>2-agonist (ICS/LABA) til inhalation</b>	<b>27</b>
Relevante nationale behandlingsvejledninger	32
Ændringslog	33
Forfattere	33
Juridiske forhold	33
Referencer	34
Ordlister	37
Bilag 1: Fokuserede spørgsmål	39
Bilag 2. Litteratursøgning og udvælgelse af evidensgrundlag	48

## Emneafgrænsning

### Lægemidler

Den nationale rekommandationsliste (NRL) for vedligeholdelsesbehandling af KOL uden astmakomponent vurderer følgende lægemidler: korttidsvirkende selektive beta-2-adrenoceptoragonister til inhalation og peroralt (SABA), korttidsvirkende antikolinergika til inhalation (SAMA), kombinationen af SABA/SAMA til inhalation i samme device, langtidsvirkende selektive beta-2-adrenoceptoragonister til inhalation (LABA), langtidsvirkende antikolinergika til inhalation (LAMA), kombinationen af LABA/LAMA til inhalation i samme device og glukokortikoid i kombination med langtidsvirkende  $\beta$ 2-agonist til inhalation (ICS/LABA).

### Patientgruppe

Patientgruppen er afgrænset til voksne i vedligeholdelsesbehandling af KOL uden astmakomponent, der behandles i almen praksis. Patientgruppen i de enkelte spørgsmål omfatter patienter, som har indikation for behandling med de lægemidler, der stilles spørgsmål til og uden device-mæssige forbehold. Det er dog vanskeligt i praksis at se bort fra adhærens og problemer med at skifte og bruge forskellige devices, og for den enkelte patient kan valget af device være afgørende. RADS har udgivet en behandlingsvejledning, der indeholder information om, hvornår der er indikation for behandling med de forskellige lægemidler<sup>(2)</sup>.

### Doser

De valgte doser i skemaerne med lægemidler er de doser, som specialistgruppen vurderer, at de fleste patienter i vedligeholdelsesbehandling af KOL uden astmakomponent bør behandles med. De vurderede doser modsvarer dem, der står på pakningerne. Der vil i flere tilfælde være variationer, da nogle producenter anfører den leverede dosis (dosen, der kommer ud af mundstykket) og andre de afmålte doser.

### Kombinationsbehandling i separate devices

Vi tager ikke stilling til kombinationsbehandling i separate devices. Det vil således sige, at:

- da der ikke er godkendt ICS/LAMA kombinationspræparater til behandling af KOL, medtages denne kombination ikke velvidende, at det er muligt at behandle KOL med ICS og LAMA i separate devices.
- behandling med LABA/LAMA/ICS medtages ikke, da der i Danmark til dato ikke er markedsført nogen lægemidler, som kombinerer samtlige i samme device. Står man i en situation, hvor triple-behandling er indiceret, kan man kombinere LABA+LAMA+ICS i to eller tre separate devices.
- der bliver ikke taget stilling til LAMA+LABA og ICS+LABA kombinationsbehandling i separate devices, men kun LAMA/LABA og ICS/LABA kombinationsbehandling i samme device.

### Manglende relevans

ICS som monoterapi er ikke medtaget ved KOL, da der ikke er indikation for dette.

Bambuterol (oral, langtidsvirkende selektive beta-2-adrenoceptoragonist) medtages ikke, da det ikke er relevant for patientgruppen.

ICS/LABA-kombinationerne fluticasonpropionat/salmeterol (inhalationsspray) fluticasonpropionat/formoterol 50-250 µg/5-10 µg er ikke medtaget grundet manglende godkendelse til behandling af KOL samtidig med, at der er relevante godkendte ICS/LABA-kombinationer på markedet. Det kan imidlertid være et muligt præparatvalg til patienter, der har brug for lavdosis steroid. Det vil i så fald være off label-brug af præparatet.

### **Specialistopgave**

Behandling med theophyllin og roflumilast medtages ikke, da det vurderes at være en specialistopgave at igangsætte behandling for KOL med disse lægemidler. Nebulisator-behandling medtages ikke, da det vurderes at være en specialistopgave at igangsætte behandling med lægemidler administreret ved hjælp af nebulisator.

### **Behandling af eksacerbationer**

Behandling af eksacerbationer bliver ikke berørt i dette baggrundsnotat, da fokus er afgrænset til vedligeholdelsesbehandling af KOL uden astmakomponent. Derfor bliver behandling med systemisk glukokortikoid og antibiotika ikke omtalt. Behandling af eksacerbationer i almen praksis bliver omtalt i RADS' behandlingsvejledning for nedre luftvejsinfektioner<sup>(5)</sup>.



## Gennemgang af de enkelte lægemiddelgrupper

### Korttidsvirkende selektive beta-2-adrenoceptoragonister (SABA)

#### Skema over lægemidler

Lægemiddel	Administrationsform	Vurderet dosis
Salbutamol	Inhalationsspray	0,1 mg ved behov
Salbutamol	Inhalationspulver (device: Diskos/Easyhaler)	0,2 mg ved behov
Terbutalin	Inhalationspulver (device: Turbuhaler)	0,5 mg ved behov
Salbutamol	Tabletter peroralt	12 mg dagligt
Terbutalin	Tabletter peroralt	15 mg dagligt

#### Virkningsmekanisme

Korttidsvirkende  $\beta_2$ -agonister (SABA) omfatter i dette baggrundsnotat terbutalin og salbutamol. De afslapper glat muskulatur i bronkierne og øger mukociliær clearance<sup>(6)</sup>.

#### Evidensgennemgang

Der blev ved den systematiske litteratursøgning udvalgt et Cochrane-review fra 2002<sup>(7)</sup> og et systematisk review fra 2014<sup>(8)</sup> til besvarelse af de fokuserede spørgsmål. Desuden er GOLD's guideline<sup>(9)</sup> brugt til at besvare et outcome.

#### Effekt

Effekten af SABA administreret ved inhalation på åndenød hos KOL-patienter er dokumenteret sammenlignet med placebo<sup>(7)</sup>. Det viste en statistisk signifikant forbedret score for daglig åndenød (standardised mean difference [SMD] på -1,33 [95% CI -1,65 til -1,01; P<0,001])<sup>(7)</sup>. En SMD på -1,33 bliver betragtet som en stor effekt<sup>(10)</sup>. Det skal dog pointeres, at SABA er givet som fast behandling i ovennævnte studie og ikke efter behov.

#### Bivirkninger

Høje doser af SABA giver anledning til tremor hos patienter med KOL<sup>(9)</sup>. Dette gælder både for SABA til inhalation og peroralt. Resultater fra et nested case-control-studie med 12.090 deltagere fra 2003 viste, at der ikke var en statistisk signifikant øget risiko for akut myokardieinfarkt (AMI) ved brug af SABA til inhalation i forhold til ingen brug af SABA (justeret rate ratio for fatal og non-fatal AMI var 1,12 (95% CI 0,95-1,33) i forhold til kontrolgruppen)<sup>(8)</sup>. Der er ud fra den identificerede litteratur ikke fundet overbevisende evidens for en øget risiko for kardiovaskulære bivirkninger ved brug af SABA til inhalation.

Den udvalgte evidens kan ikke belyse outcomet *livskvalitet*.

## Relevante kontraindikationer

Ingen relevante kontraindikationer.

## Relevante interaktioner

Samtidigt brug af  $\beta$ -blokkere kan hæmme virkningen af SABA.

## Graviditet og amning

### *Salbutamol*

Kan om nødvendigt anvendes under graviditet. Bør ikke anvendes under amning på grund af utilstrækkelige data.

### *Terbutalin*

Kan om nødvendigt anvendes under graviditet og amning.

## Relevante patientværdier og patientpræferencer

Det er vanskeligt i praksis at se bort fra adhærens og problemer med korrekt brug af forskellige devices, og for den enkelte patient kan valget af device være afgørende. Hvis patienten har god erfaring med et bestemt device, kan det være et argument for at vælge et lægemiddel, der administreres via dette device.

## Sammenfatning og rekommandationer

Salbutamol og terbutalin til inhalation vurderes som ligeværdige i forhold til effekt og bivirkninger. Salbutamol og terbutalin til inhalation **rekommanderes ikke** til vedligeholdelsesbehandling af KOL uden astmakomponent.

Salbutamol og terbutalin til peroralt brug **rekommanderes ikke** på baggrund af risikoen for bivirkninger ved systemisk behandling og den manglende evidens for effekt hos KOL-patienter. Det eneste outcome, som den identificerede litteratur har kunnet belyse, er tremor<sup>(9)</sup>.

I den identificerede litteratur har ikke der ikke været direkte eller indirekte statistiske sammenligninger af de to SABA'er salbutamol og terbutalin. Ydermere er den identificerede litteratur af ældre dato. Anbefalingen hviler således på et spinkelt evidensgrundlag.

## Korttidsvirkende antikolinergikum (SAMA)

### Skema over lægemidler

Lægemiddel	Administrationsform	Vurderet dosis
Ipratropiumbromid	Inhalationsspray	2 x 20 µg 4 gange daglig

### Virkningsmekanisme

Korttidsvirkende antikolinergika (SAMA) omfatter ipratropiumbromid, der virker bronkodilatorerende og nedsætter kirtelsekretion<sup>(6)</sup>.

### Evidensgennemgang

Den systematiske litteratursøgning identificerede et systematisk review, der viser sammenligninger af SAMA over for placebo, men belyste ikke i tilstrækkelig grad de udvalgte outcomes<sup>(11)</sup>. Der blev derfor også inkluderet et Cochrane-review fra 2015, der sammenligner ipratropium med tiotropium (LAMA) til besvarelse af det fokuserede spørgsmål. Derudover er NICE's guideline fra 2010 blevet brugt til at besvare nogle outcomes<sup>(12)</sup>.

#### Effekt

##### Livskvalitet:

Guidelinen fra NICE refererer til to studier, der viser, at ipratropium ikke er statistisk signifikant mere effektivt til at forbedre livskvaliteten sammenlignet med placebo<sup>(12)</sup>.

##### Symptomer:

Guidelinen fra NICE refererer til et RCT fra 1999, der viser en statistisk signifikant forbedret effekt af ipratropium på dyspnø (målt med TDI) sammenlignet med placebo, men refererer samtidigt til to andre studier, der ikke fandt statistisk signifikant effekt på symptomer eller dyspnø<sup>(12)</sup>.

I mangel på egnede studier, hvor ipratropium bliver sammenlignet med placebo, blev et Cochrane-review, som undersøgte sammenligningen af ipratropium og tiotropium (LAMA) inddraget<sup>(13)</sup>. Resultatet viser, at effekten på TDI var bedre for tiotropium end for ipratropium (mean difference 0,90; 95% CI 0,39-1,41)<sup>(13)</sup>.

#### Bivirkninger

Der er statistisk signifikant øget risiko for tør mund ( $P < 0,05$ ) ved brug af ipratropium sammenlignet med placebo<sup>(11)</sup>.

##### Alvorlige utilsigtede hændelser:

Der er statistisk signifikant lavere sandsynlighed for at få alvorlige utilsigtede hændelser ved brug af tiotropium (LAMA) sammenlignet med ipratropium (OR 0,50; 95% CI 0,34-0,73)<sup>(13)</sup>.

##### Mortalitet:

Der er ikke statistisk signifikant forskel på mortalitet ved brug af tiotropium sammenlignet med ipratropium (OR 1,39; 95% CI 0,44-4,39)<sup>(13)</sup>.

Ud fra den udvalgte litteratur blev der ikke identificeret evidens på outcomet *tremor*.

## Relevante kontraindikationer

Ingen relevante.

## Relevante interaktioner

Længerevarende behandling med ipratropium sammen med andre lægemidler med antikolinerg effekt (fx spasmolytika, antihistaminer, LAMA) er ikke undersøgt og kan derfor ikke anbefales. Man skal være opmærksom på, at antikolinerge bivirkninger kan forstærkes ved samtidig brug af andre antikolinerge lægemidler.

## Graviditet og amning

Ipratropium bør ikke anvendes under graviditet på grund af utilstrækkelige data. Kan om nødvendigt anvendes under amning.

## Relevante patientværdier og patientpræferencer

Hvis patienten har tidligere gode erfaringer med dette lægemiddel eller med det bestemte device, kan det være et argument for at vælge dette igen.

## Sammenfatning og rekommandationer

Ud fra den identificerede evidens vurderer specialistgruppen, at ipratropium **ikke rekommanderes** til vedligeholdelsesbehandling af KOL uden astmakomponent på grund af den sparsomme evidens for gavnlige effekt for denne patientgruppe.

Den identificerede litteratur har været sparsom i forhold til at finde studier, der sammenligner ipratropium med placebo og dermed besvare det fokuserede spørgsmål. De udvalgte studier er desuden af ældre dato. Det har medført, at der er et meget spinkelt evidensgrundlag at lave en vurdering på.

## Korttidsvirkende $\beta$ 2-agonist i kombination med korttidsvirkende antikolinergikum (SABA/SAMA)

### Skema over lægemidler

Lægemiddel	Administrationsform	Vurderet dosis
Fenoterol/ipratropium	Inhalationsspray	50 $\mu$ g/20 $\mu$ g ved behov

### Virkningsmekanisme

Kombinationen af korttidsvirkende  $\beta$ 2-agonist (SABA) og korttidsvirkende antikolinergikum (SAMA) omfatter i dette baggrundsnotat præparatet fenoterol/ipratropium. SABA afslapper glat muskulatur i bronkierne og øger mukociliær clearance, og SAMA virker ligeledes bronkodilatorende og nedsætter kirtelsekretionen<sup>(6)</sup>.

### Evidensgennemgang

Der blev fra den systematiske litteratursøgning udvalgt et systematisk review fra 2011<sup>(11)</sup>.

#### Effekt

##### Livskvalitet:

Der er ikke fundet statistisk signifikant forskel på livskvalitet ved behandling med ipratropium/SABA (metaproterenol, fenoterol eller salbutamol) sammenlignet med SABA alene ved 85 dages behandling<sup>(11)</sup>. Livskvalitet blev målt ved Chronic Respiratory Disease Questionnaire på følgende parametre; træthedskomponent (mean difference 0,01; 95% CI -1,10 til 0,13; P=0,8), følelseskomponent (mean difference 0,02; 95% CI -0,12 til 0,16; P=0,8), mestring af sygdomskomponent (mean difference 0,03; 95% CI -0,09 til 0,15; P=0,6)<sup>(11)</sup>.

##### Symptomer:

Der er ikke statistisk signifikant forskel på effekten på dyspnø målt ved Chronic Respiratory Disease Questionnaire efter 85 dages behandling med ipratropium/SABA (metaproterenol, fenoterol eller salbutamol) sammenlignet med SABA alene (mean difference 0,01; 95% CI -0,06 til 0,08; P=0,8)<sup>(11)</sup>.

#### Bivirkninger

##### Alvorlige utilsigtede hændelser:

Der er ikke fundet statistisk signifikant forskel på andelen af individer, der rapporterer bivirkninger (ikke yderligere defineret) ved behandling med ipratropium/SABA (metaproterenol, fenoterol eller salbutamol) sammenlignet med SABA alene (RR 1,13; 95% CI 0,88 til 1,45; P=0,3)<sup>(11)</sup>.

Ud fra den udvalgte litteratur blev der ikke identificeret evidens for de to outcomes *tremor* og *mortalitet*.

## Kontraindikationer

Ingen relevante.

## Interaktioner

Samtidigt brug af  $\beta$ -blokkere kan svække virkningen af SABA.

Længerevarende behandling med ipratropium sammen med andre lægemidler med antikolinerg effekt (fx spasmolytika, antihistaminer, LAMA) er ikke undersøgt og kan derfor ikke anbefales.

Man skal være opmærksom på, at antikolinerge bivirkninger kan forstærkes ved samtidig brug af andre antikolinerge lægemidler.

## Graviditet og amning

Bør ikke anvendes under graviditet på grund af utilstrækkelige data. Kan om nødvendigt anvendes under amning.

## Relevante patientværdier og patientpræferencer

Hvis patienten har tidligere gode erfaringer med dette lægemiddel eller med det bestemte device, kan det være et argument for at vælge dette igen.

## Sammenfatning og rekommandationer

Fenoterol/ipratropium **rekommanderes ikke** til vedligeholdelsesbehandling af KOL uden astmakomponent.

Sammenlignet med SABA alene har SABA/SAMA ingen fordele. Den identificerede litteratur har været yderst sparsom i forhold til at finde studier, der undersøger effekten af SABA/SAMA-kombinationen. Det har medført, at det er et meget spinkelt evidensgrundlag at lave en vurdering på.

## Langtidsvirkende selektive beta-2-adrenoceptoragonister (LABA)

### Skema over lægemidler

Lægemiddel	Administrationsform	Vurderet dosis
Formoterol	Inhalationspulver (device: Turbuhaler)	9 µg 2 gange dagligt
Formoterol	Inhalationsspray	12 µg 2 gange dagligt
Formoterol	Inhalationspulver (device: Aerolizer/Easyhaler)	12 µg 2 gange dagligt
Indacaterol	Inhalationspulver (device: Breezhaler)	150 µg 1 gang dagligt
Olodaterol	Inhalationsspray (device: Respimat)	5 µg 1 gang dagligt
Salmeterol	Inhalationsspray	2 x 25 µg 2 gange dagligt
Salmeterol	Inhalationspulver (device: Diskos)	50 µg 2 gange dagligt

### Virkningsmekanisme

Dette baggrundsnotat omfatter de langtidsvirkende  $\beta_2$ -agonister (LABA) til inhalation salmeterol, formoterol, indacaterol og olodaterol. LABA afslapper glat muskulatur i bronkierne og øger mukociliær clearance<sup>(6)</sup>. De langtidsvirkende  $\beta_2$ -agonister har de samme virkningsmekanismer som de korttidsvirkende  $\beta_2$ -agonister, men med en virkningsvarighed på over 12 timer. Salmeterol og formoterol doseres to gange dagligt, mens indacaterol og olodaterol doseres én gang dagligt.

### Evidensgennemgang

Fra den systematiske litteratursøgning blev der udvalgt to Cochrane-reviews<sup>(14,15)</sup>, seks metaanalyser eller indirekte sammenligninger<sup>(16-21)</sup> og tre systematiske reviews<sup>(11,22,23)</sup>.

#### Effekt

##### Lungefunktion:

Forskellen på FEV<sub>1</sub> ved behandling med hhv. formoterol, indacaterol og salmeterol sammenlignet med placebo var på 54-115 ml (formoterol 54 ml [95% CI 13-94 ml], indacaterol 101 ml [95% CI 72-127 ml], salmeterol 115 ml [95% CI 73-131 ml])<sup>(15)</sup>. Der er ingen statistisk signifikant forskel i effekten på through FEV<sub>1</sub> mellem olodaterol og indacaterol ifølge en indirekte sammenligning (mean difference 20 ml; 95% CI -36 ml til 77 ml)<sup>(16)</sup>. Indirekte sammenligninger af formoterol, salmeterol og indacaterols effekt på FEV<sub>1</sub> viste ingen klinisk relevant forskel mellem de tre lægemidler<sup>(17)</sup>. Ved indacaterol vs. salmeterol var forskellen på 72 ml (95% CI 42-102 ml) til indacaterols fordel; indacaterol vs. formoterol var forskellen på 93 ml (95% CI 42-143 ml) til indacaterols fordel; ved salmeterol vs. formoterol var forskellen på 21 ml (95%



CI -28 til 70 ml) til salmeterols fordel<sup>(17)</sup>, men forskellene mellem LABA'erne blev ikke vurderet klinisk relevante.

#### *Livskvalitet:*

Forskellen på livskvalitetsskalaen SGRQ af behandling med hhv. formoterol, indacaterol og salmeterol sammenlignet med placebo var statistisk signifikant, men er ikke vurderet at være klinisk relevant (formoterol -1,20 enheder [95% CI -2,1 til -0,3], indacaterol -3,7 enheder [95% CI -4,0 til -1,9], salmeterol -2,3 enheder [95% CI -3,0 til -1,4])<sup>(15)</sup>.

Der er ingen statistisk signifikant forskel i effekten på SGRQ mellem olodaterol og indacaterol ifølge en indirekte statistisk sammenligning (mean difference 1,8 enheder; 95% CI -2,0 til 4,4)<sup>(16)</sup>. Ifølge et systematisk review er der ingen statistisk signifikant forskel i effekten på SGRQ mellem indacaterol og salmeterol (mean difference -1,0 enhed; SE 1,48; 95% CI -3,87 til 1,87)<sup>(22)</sup>.

Indirekte statistiske sammenligninger af effekten af formoterol, salmeterol og indacaterol på SGRQ viste ingen klinisk relevant forskel mellem de tre lægemidler<sup>(17)</sup>. Ved indacaterol vs. salmeterol var forskellen på -2,6 enheder (95% CI -4,0 til -1,0) til indacaterols fordel; indacaterol vs. formoterol var forskellen på -1,3 enheder (95% CI -3,6 til 1,0) til indacaterols fordel; ved salmeterol vs. formoterol var forskellen på 1,3 enheder (95% CI -0,9 til 3,4) til formoterols fordel<sup>(17)</sup>.

#### *Symptomer:*

Der er ingen statistisk signifikant forskel i effekten på TDI mellem indacaterol og olodaterol ifølge en indirekte statistisk sammenligning (mean difference 0,7 enhed; 95% CI -2,7 til 4,1)<sup>(16)</sup>.

Der ikke er statistisk signifikant forskel på effekten på TDI mellem indacaterol og salmeterol (mean difference 0,01 enhed; SE 0,42; 95% CI -0,80 til 0,82)<sup>(22)</sup>.

Indirekte sammenligninger af effekten af formoterol, salmeterol og indacaterol på TDI viste ingen klinisk relevant forskel mellem de tre lægemidler<sup>(17)</sup>. Ved indacaterol vs. salmeterol var forskellen på 0,3 enheder (95% CI -0,1 til 0,6) til indacaterols fordel; indacaterol vs. formoterol var forskellen på 0,3 enhed (95% CI -0,2 til 0,8) til indacaterols fordel; ved salmeterol vs. formoterol var forskellen på 0,0 enheder (95% CI -0,5 til 0,5), det vil sige ingen forskel<sup>(17)</sup>.

#### *Eksacerbationer:*

Et Cochrane-review viser, at der ikke er statistisk signifikant effekt på antal eksacerbationer ved brug af formoterol (OR 0,87; 95% CI 0,73-1,04) eller salmeterol (OR 0,90; 95% CI 0,69-1,16) sammenlignet med placebo<sup>(14)</sup>. Et nyere systematisk review har dog fundet, at salmeterol har en statistisk signifikant beskyttende effekt mod eksacerbationer sammenlignet med placebo (OR 0,79; 95% CI 0,64 til 0,97) samt, at indacaterol har ikke en statistisk signifikant forebyggende effekt på eksacerbationer sammenlignet med placebo (OR 0,78; 95% CI 0,61-1,00)<sup>(18)</sup>. En meta-analyse finder, at LABA som samlet lægemiddelgruppe reducerer sandsynligheden for eksacerbationer statistisk signifikant sammenlignet med placebo (OR 0,81; 95% CI 0,75-0,88)<sup>(19)</sup>.

Subgruppeanalyserne indikerer, at der ikke er forskel mellem salmeterol (OR 0,79, 95% CI 0,70-0,90), formoterol (OR 0,83, 95% CI 0,73-0,96) og indacaterol (0,82, 95% CI 0,69-0,97), når det drejer sig om at forebygge eksacerbationer i forhold til placebo<sup>(19)</sup>. Evidensen peger således i forskellige retninger.



Der er ingen statistisk signifikant forskel mellem olodaterol og indacaterol i andelen af patienter med exacerbationer ifølge en indirekte sammenligning (RR 1,0, 95% CI 0,8-1,4)<sup>(16)</sup>.

### Bivirkninger

#### *Alvorlige utilsigtede hændelser:*

Der er ikke statistisk signifikant forskel på risikoen for alvorlige utilsigtede hændelser ved brug af formoterol (OR 1,20; 95% CI 0,99-1,45) og salmeterol (OR 0,93, 95% CI 0,78-1,10) sammenlignet med placebo<sup>(14)</sup>.

Der er ikke signifikant forskel på risikoen for alvorlige utilsigtede hændelser mellem indacaterol og salmeterol (risk ratio 1,07; 95% CI 0,95-1,20)<sup>(23)</sup>.

#### *Mortalitet:*

Der er ikke en statistisk signifikant reduktion af dødelighed, når man ser på den samlede gruppe af LABA'er sammenlignet med placebo (risk reduction 1,6%; 95% CI 0,8 til 2,4) (8400 mennesker med KOL, 4,9% døde i gruppen med brug af LABA, 6,5% døde i placebo-gruppen)<sup>(11)</sup>.

Der er ikke er statistisk signifikant større sandsynlighed for at dø (all-cause mortality) ved behandling med formoterol (OR 1,41; 95% CI 0,87-2,30; 39 mennesker døde i formoterol-gruppen med 3.263 deltagere [1,2%], 27 mennesker døde i placebo-gruppen med 3.080 deltagere [0,9%]) eller salmeterol (OR 0,83; 95% CI 0,69-1,01; 214 mennesker døde i salmeterol-gruppen med 3.546 deltagere [6,0%], 251 mennesker døde i placebo-gruppen med 3.575 deltagere [7,0%]) sammenlignet med placebo<sup>(14)</sup>.

Der er en statistisk signifikant forebyggende effekt af indacaterol på mortalitet (all-cause mortality) sammenlignet med placebo i en indirekte statistisk sammenligning (random effects, hazard ratio 0,29; 95% CI 0,08-0,89, *absolutte tal ikke rapporteret*)<sup>(21)</sup>.

Resultaterne fra et systematisk review med resultater fra 24 RCT'er viste, at der var en statistisk signifikant lavere risiko for at dø af kardiovaskulære events ved brug af LABA sammenlignet med placebo (RR 0,65; 95% CI 0,50 til 0,86) (12.291 mennesker med KOL i LABA-gruppen, hvor 86 døde (0,7%), 9.011 mennesker med KOL i placebo-gruppen, hvor 116 døde (1,3%))<sup>(20)</sup>. Subgruppeanalyserne af de enkelte lægemidler viste, at salmeterol skilte sig ud ved at have en statistisk signifikant forebyggende effekt på kardiovaskulær død (RR 0,64; 95% CI 0,46-0,90; 53 i salmeterol-gruppen med 3.313 deltagere (1,6%) og 83 i placebo-gruppen med 3.294 deltagere (2,5%)). For de øvrige var reduktionen ikke statistisk signifikante: formoterol (RR 0,84; 95% CI 0,39-1,84; 12 i formoterol-gruppen med 2.392 deltagere (0,5%), 12 i placebo-gruppen med 1.814 deltagere (0,7%)), indacaterol (RR 0,56; 95% CI 0,22-1,42; 7 i indacaterol-gruppen med 3.164 (0,2%) deltagere, 8 i placebo-gruppen med 1.906 deltagere (0,4%)) og olodaterol (0,45; 95% CI 0,19-1,11; 8 i olodaterol-gruppen med 1.759 deltagere (0,5%), 9 i placebo-gruppen med 885 deltagere (1,0%))<sup>(20)</sup>. Trods disse fund fandt specialistgruppen ikke grundlag for at fremhæve salmeterol frem for de øvrige, da samtlige individuelle estimater for de øvrige LABA'er pegede i samme retning med overlappende konfidensintervaller.

## Relevante kontraindikationer

Ingen relevante kontraindikationer.

## Relevante interaktioner

Ingen relevante interaktioner.

## Graviditet og amning

Kan om nødvendigt anvendes. Der savnes tilstrækkeligt data og erfaring på de nyere præparater (formoterol, olodaterol, indacaterol), og derfor anbefales det, at de undgås, og at det ældre præparater (salmeterol) anvendes.

## Relevante patientværdier og patientpræferencer

Det er vanskeligt i praksis at se bort fra adhærens og problemer med at skifte og bruge forskellige devices, og for den enkelte patient kan valget af device være afgørende. Hvis patienten har god erfaring med et bestemt device, kan det være et argument for at vælge dette igen. Der kan ligeledes være forskellige præferencer i forhold til, hvor mange gange lægemidlet skal doseres.

## Sammenfatning og rekommandationer

Formoterol, indacaterol, olodaterol og salmeterol vurderes som ligeværdige i behandlingen af KOL i forhold til effekt og bivirkninger og alle **rekommanderes**.

Specialistgruppen vurderer, at der ikke er nogen veldokumenteret forskel i effekt eller bivirkninger mellem de fire præparater. Den udvalgte litteratur, der danner grundlag for dette baggrundsnotat, viser små forskelle mellem nogle af de fire præparater. Den væsentligste forskel, der kan trækkes frem, er, at det ikke kan udelukkes, at der kan være en bedre effekt af salmeterol og indacaterol på mortalitet end formoterol og olodaterol. Specialistgruppen mener dog ikke, at der er tilstrækkelig grundlag for at differentiere mellem lægemidlerne, da der blandt andet mangler direkte sammenlignende studier (head-to-head-studier) for flere outcomes.

## Langtidsvirkende antikolinergikum (LAMA)

### Skema over lægemidler

Lægemiddel	Administrationsform	Vurderet dosis
Tiotropium	Inhalationsvæske (device: Respimat)	2 x 2,5 µg 1 gang dagligt
Tiotropium	Inhalationspulver (device: Zonda)	10 µg 1 gang dagligt
Tiotropium	Inhalationspulver (device: Handihaler)	18 µg 1 gang dagligt
Aclidinium	Inhalationspulver (device: Genuair)	322 µg 2 gang dagligt
Glycopyrronium	Inhalationspulver (device: Breezhaler)	50 µg 1 gang dagligt
Umeclidinium	Inhalationspulver (device: Ellipta)	55 µg 1 gang dagligt

### Virkningsmekanisme

Langtidsvirkende antikolinergika (LAMA) til inhalation omfatter i dette baggrundsnotat tiotropium 5 µg, tiotropium 10 µg, tiotropium 18 µg, aclidinium, glycopyrronium og umeclidinium. LAMA virker ved at udvide bronkierne og nedsætte kirtelsekretionen<sup>(6)</sup>. Tiotropium, glycopyrronium og umeclidinium doseres en gang dagligt, mens aclidinium doseres to gange dagligt.

### Evidensgennemgang

Ved den systematiske litteratursøgning blev der udvalgt to Cochrane-reviews<sup>(15,24)</sup>, fem meta-analyser/indirekte sammenligninger<sup>(17,18,25-27)</sup>, og et systematisk review<sup>(28)</sup>.

Der er i den udvalgte litteratur ikke identificeret evidens vedrørende tiotropium 10 µg. Da tiotropium 10 µg og tiotropium 18 µg er direkte sammenlignelige, fordi leveret dosis for begge er 10 µg, er evidensen for tiotropium 18 µg anvendt i vurderingen af begge.

### Effekt

#### Lungefunktion:

Et Cochrane-review viser, at forskellen på through FEV<sub>1</sub> af tiotropium (5 µg og 10/18 µg), aclidinium og glycopyrronium sammenlignet med placebo var på 102-111 ml (tiotropium 5 µg: 111 ml [95% CI 74 til 145] og 10/18 µg: 107 ml [95% CI 83 til 130]; aclidinium: 109 ml [95% CI 45 til 168]; glycopyrronium: 102 ml [95% CI 68-133])<sup>(15)</sup>.

Indirekte statistiske sammenligninger mellem LAMA-præparater finder ingen klinisk relevante forskelle i effekten på through FEV<sub>1</sub> efter mindst 12 ugers behandlingstid<sup>(25)</sup>. Aclidinium vs. tiotropium -13 ml (95% CI -39 til 14); glycopyrronium vs. tiotropium 3 ml (95% CI -8 til 14); umeclidinium vs. tiotropium 23 ml (95% CI -12 til 57); glycopyrronium vs. aclidinium 16 ml (95% CI -12 til 43); umeclidinium vs. aclidinium 35 ml (95% CI -5 til 76); umeclidinium vs. glycopyrronium 20 ml (95% CI -15 til 54)<sup>(25)</sup>.

Tiotropium 10/18 µg vs. tiotropium 5 µg finder ikke statistisk signifikant forskel i effekten på through FEV<sub>1</sub> efter 6 måneders behandlingstid (3 ml; 95% CI -29 til 36)<sup>(17)</sup>.

#### *Livskvalitet:*

Et Cochrane-review viser, at forskellen på livskvalitetsskalaen SGRQ af tiotropium (5 µg og 10/18 µg), aclidinium og glycopyrronium sammenlignet med placebo var på -2,8 til -4,6 enheder (tiotropium 5 µg: -2,4 enheder [95% CI -3,2 til -1,6] og tiotropium 10/18 µg: -2,7 enheder [95% CI -3,3 til -2,0], aclidinium: -4,6 enheder [95% CI -6,9 til -2,2], glycopyrronium: -2,8 enheder [95% CI -3,7 til -1,9])<sup>(15)</sup>.

Umeclidinium opnår ikke statistisk signifikant forskel på SGRQ sammenlignet med placebo i en metaanalyse (-2,3 enheder; 95% CI -4,6 til 0,1)<sup>(26)</sup>.

Indirekte statistiske sammenligninger mellem LAMA-præparater finder kun en statistisk signifikant forskel i effekten på livskvalitet målt ved SGRQ-skalaen efter mindst 24 ugers behandlingstid: glycopyrronium vs. tiotropium -0,71 enheder (95% CI -1,28 til -1,15) til glycopyrroni-ums fordel<sup>(25)</sup>. Resultatet kan dog ikke betegnes som klinisk relevant. Aclidinium vs. tiotropium -2,17 enheder (95% CI -4,38 til 0,03); umeclidinium vs. tiotropium -2,26 enheder (95% CI -4,68 til 0,17); glycopyrronium vs. aclidinium 1,46 enheder (95% CI -0,80 til 3,73); umeclidini-um vs. aclidinium -0,09 enheder (95% CI -3,29 til 3,13); umeclidinium vs. glycopyrronium -1,55 enheder (95% CI -4,02 til 0,93)<sup>(25)</sup>.

En anden metaanalyse med indirekte statistiske sammenligninger af LAMA-præparater finder ligeledes ikke statistisk signifikante forskelle i effekten på livskvalitet målt ved SGRQ efter 6 måneders behandlingstid<sup>(17)</sup>. Tiotropium 10/18 µg vs. tiotropium 5 µg -0,4 enheder (95% CI -2,0 til 1,2); tiotropium 10/18 µg vs. glycopyrronium 0,6 enheder (95% CI -0,9 til 2,0); tiotropi-um 5 µg vs. glycopyrronium 1,0 enheder (95% CI -1,0 til 2,9)<sup>(17)</sup>.

#### *Symptomer:*

Indirekte statistiske sammenligninger mellem LAMA-præparater finder ingen statistisk signifi-kante forskelle i effekten på symptomer målt ved TDI efter mindst 24 ugers behandlingstid i en analyse fra 2015<sup>(25)</sup>. Aclidinium vs. tiotropium 0,2 enheder (95% CI -0,4 til 0,8); glycopyrroni-um vs. tiotropium 0,2 enheder (95% CI 0,03 til 0,4); umeclidinium vs. tiotropium 0,2 (95% CI -0,4 til 0,7); glycopyrronium vs. aclidinium 0,01 enheder (95% CI -0,6 til 0,6); umeclidinium vs. aclidinium 0,00 enheder (95% CI -0,8 til 0,8); umeclidinium vs. glycopyrronium -0,01 enheder (95% CI -0,6 til 0,6)<sup>(25)</sup>.

En anden metaanalyse med indirekte statistiske sammenligninger af LAMA-præparater finder ligeledes ikke statistisk signifikante forskelle i effekten på symptomer målt ved TDI efter 6 må-neders behandlingstid<sup>(17)</sup>. Tiotropium 10/18 µg vs. glycopyrronium 0,1 enheder (95% CI -0,3 til 0,4)<sup>(17)</sup>.

En metaanalyse fra 2016 viser, at umeclidinium ikke opnår en statistisk signifikant forskel på TDI sammenlignet med placebo (0,6 enheder; 95% CI -0,2 til 1,4)<sup>(26)</sup>.

#### *Eksacerbationer:*

Umeclidinium er ikke statistisk signifikant mere effektivt til at forebygge eksacerbationer end placebo, viser en metaanalyse (RR 0,80; 95% CI 0,37-1,71)<sup>(26)</sup>.

Et Cochrane-review viser ingen statistisk signifikant forskel mellem aclidinium og tiotropium i sandsynligheden for eksacerbationer (OR 2,64, 95% CI 0,31-22,18)<sup>(24)</sup>. Et systematisk review viser, at der ikke er statistisk signifikante forskelle i den årlige hyppighed af moderate til svære eksacerbationer mellem tiotropium og glycopyrronium (0,93 vs 0,95)<sup>(28)</sup>.

En metaanalyse, der undersøgte risikoen for eksacerbationer efter mindst 6 måneders behandling med et LAMA-præparat viser følgende: Der var ingen statistisk signifikant forskel mellem tiotropium 5 µg og tiotropium 10/18 µg (HR 1,05; 95% CI 0,81-1,39); aclidinium og tiotropium 10/18 µg (HR 0,40; 95% CI 0,15-1,02); glycopyrronium og tiotropium 10/18 µg (HR 1,11; 95% CI 0,78-1,54)<sup>(27)</sup>. Der blev fundet statistisk signifikant forskel mellem aclidinium og tiotropium 5 µg (HR 0,38; 95% CI 0,14-0,99), hvor aclidinium er mere effektivt til at forebygge eksacerbationer end tiotropium 5 µg<sup>(27)</sup>. Der blev ligeledes fundet statistisk signifikant forskel mellem glycopyrronium og aclidinium (HR 2,76; 95% CI 1,02-7,54), hvor aclidinium er mere effektivt til at forebygge eksacerbationer end glycopyrronium<sup>(27)</sup>. Der var derimod ikke statistisk signifikant forskel mellem glycopyrronium og tiotropium 5 µg (HR 1,06; 95% CI 0,67-1,57)<sup>(27)</sup>.

### Bivirkninger

#### *Alvorlige utilsigtede hændelser:*

Et Cochrane-review viser ingen statistisk signifikant forskel mellem aclidinium og tiotropium i risikoen for alvorlige utilsigtede hændelser (OR 0,67; 95% CI 0,17-2,65)<sup>(24)</sup>.

#### *Mortalitet:*

Indirekte statistiske sammenligninger i en metaanalyse finder ingen statistisk signifikant øget risiko for død (overall mortality) ved brug af aclidinium sammenlignet med placebo (OR 0,74; 95% CI 0,31-1,72)<sup>(18)</sup>. Det samme er gældende for glycopyrronium (OR 0,75; 95% CI 0,45-1,25), tiotropium 10/18 µg (OR 0,96; 95% CI 0,82-1,13), tiotropium 5 µg (OR 0,97; 95% CI 0,74-1,28) og umeclidinium (OR 1,13; 95% CI 0,27-4,68)<sup>(18)</sup>. Sammenligninger mellem lægemidlerne viste ligeledes ingen statistisk signifikante forskelle: glycopyrronium vs. aclidinium (OR 1,02; 95% CI 0,38-2,75), tiotropium 10/18 µg vs. aclidinium (OR 1,31; 95% CI 0,55-3,11), tiotropium 5 µg vs. aclidinium (OR 1,32; 95% CI 0,54-3,22), umeclidinium vs. aclidinium (OR 1,54; 95% CI 0,29-8,04)<sup>(18)</sup>.

## Relevante kontraindikationer

Ingen relevante kontraindikationer.

## Relevante interaktioner

Kombination med andre antikolinerge lægemidler kan forstærke de antikolinerge bivirkninger ved LAMA. Patienter, der regelmæssigt anvender andre antikolinerge lægemidler, bør om muligt have disse seponeret af hensyn til antikolinerge bivirkninger. Hvis det ikke er muligt at seponere, skal de anvendes med forsigtighed<sup>(29)</sup>.

## Graviditet og amning

Som en forsigtighedsregel skal man helst undgå at bruge LAMA under graviditet og amning. Kan om nødvendigt anvendes.

Graviditet: Der foreligger en meget begrænset mængde data vedrørende brug af tiotropium og ingen data for anvendelse af aclidinium, glycopyrronium og umeclidinium til gravide kvinder.

Amning: Det er ukendt, om LAMA udskilles i modermælk. En beslutning om enten at fortsætte/standse amningen eller fortsætte/standse behandlingen med LAMA bør foretages med overvejelse om barnets udbytte af amningen og kvindens udbytte af LAMA-behandlingen.

## Relevante patientværdier og patientpræferencer

Det er vanskeligt i praksis at se bort fra adhærens og problemer med at skifte og bruge forskellige devices, og for den enkelte patient kan valget af device være afgørende. Hvis patienten har god erfaring med et bestemt device, kan det være et argument for at vælge dette igen. Der kan ligeledes være forskellige præferencer i forhold til, hvor mange gange lægemidlet skal doseres.

## Sammenfatning og rekommandationer

Tiotropium, aclidinium, glycopyrronium og umeclidinium vurderes af specialistgruppen som livsværdige i forhold til effekt og bivirkninger og **rekommanderes** alle sammen.

Specialistgruppen vurderer, at der ikke er nogen veldokumenteret forskel i effekt eller bivirkninger mellem de fire lægemidler. Den identificerede litteratur, der danner grundlag for dette baggrundsnotat, viser små forskelle mellem nogle af de fire lægemidler. Den væsentligste forskel, der kan trækkes frem, er, at det ikke kan udelukkes, at aclidinium muligvis er bedre til at forebygge eksacerbationer end tiotropium 5 µg og glycopyrronium. Specialistgruppen mener ikke, at der er tilstrækkeligt grundlag til at differentiere mellem lægemidlerne. Det skal bemærkes, at der for flere outcomes mangler sammenligninger med placebo og mellem nogle af lægemidlerne.



## Langtidsvirkende $\beta$ 2-agonist i kombination med langtidsvirkende antikolinergikum (LABA/LAMA)

### Skema over lægemidler

Lægemiddel	Administrationsform	Vurderet dosis
Tiotropium/olodaterol	Inhalationsvæske (device: Respimat)	2 x 2,5 $\mu$ g/2,5 $\mu$ g 1 gang dagligt
Acclidinium/formoterol	Inhalationspulver (device: Genuair)	340 $\mu$ g/12 $\mu$ g 2 gange dagligt
Umeclidinium/vilanterol	Inhalationspulver (device: Ellipta)	55 $\mu$ g/22 $\mu$ g 1 gang dagligt
Glycopyrronium/indacaterol	Inhalationspulver (device: Brezhaler)	43 $\mu$ g/85 $\mu$ g 1 gang dagligt

### Virkningsmekanisme

Kombinationspræparater med langtidsvirkende  $\beta$ 2-agonist (LABA) og langtidsvirkende antikolinergikum (LAMA) omfatter i dette baggrundsnotat tiotropium/olodaterol, acclidinium/formoterol, umeclidinium/vilanterol og glycopyrronium/indacaterol. De langtidsvirkende  $\beta$ 2-agonister har de samme virkninger som de korttidsvirkende  $\beta$ 2-agonister, men med en virkningsvarighed på over 12 timer, og LAMA'erne virker ved at udvide bronkierne og nedsætte kirtelsekretionen<sup>(6)</sup>.

### Evidensgennemgang

I den systematiske litteratursøgning blev der udvalgt tre metaanalyser/indirekte sammenligninger<sup>(18,30,31)</sup>.

#### Effekt

##### Lungefunktion:

Indirekte sammenligninger i et systematisk review viser, at ændringen i FEV<sub>1</sub> fra baseline til follow-up 6 måneder senere for acclidinium/formoterol er 83-95 ml (SE 12 ml), mens det for placebo er -35 til -61 ml (SE 12 ml)<sup>(31)</sup>. Ændringen fra baseline til follow-up 6 måneder senere for umeclidinium/vilanterol er 170-210 ml (SE 12-13 ml), men det for placebo er -30 til 4 ml (15-16 ml)<sup>(31)</sup>. Ændringen for baseline til follow-up 6-12 måneder senere for glycopyrronium/indacaterol er 170-180 ml (SE 25-42 ml), mens det for placebo er -70 ml (SE 60 ml)<sup>(31)</sup>. Ændringen fra baseline til follow-up 3-6 måneder senere for tiotropium/olodaterol er 130-185 ml (SE 6-9 ml), data på placebo er ikke rapporteret<sup>(31)</sup>.

Indirekte sammenligninger i et systematisk review viser, at der ikke er statistisk signifikant forskel i ændringen af FEV<sub>1</sub> for umeclidinium/vilanterol og glycopyrronium/indacaterol efter 24

ugers follow-up (through FEV<sub>1</sub> 14 ml; 95% CI -14 ml til 42 ml) (12 ugers follow-up: 9 ml; 95% CI -17 ml til 36 ml)<sup>(30)</sup>.

#### *Livskvalitet:*

Indirekte sammenligninger i et systematisk review viser, at ændringen for SGRQ ved 6 måneder for aclidinium/formoterol er -6,6 til -7,2 enheder (SE 0,7 enheder), mens det for placebo er -2,2 til -6,5 enheder (SE 0,7-1,0 enheder)<sup>(31)</sup>. Ændringen fra baseline til follow-up 6 måneder senere for umeclidinium/vilanterol er -7,4 til -8,1 enheder (SE 0,7-0,8 enheder), mens det for placebo er -2,6 til -3,8 enheder (SE 0,9-1,0 enheder)<sup>(31)</sup>. Ændringen for baseline til follow-up 6 måneder senere for glycopyrronium/indacaterol er -9,6 til -9,8 enheder (SE 1,0-1,1 enheder), mens det for placebo er -6,1 enheder (SE 1,5 enheder)<sup>(31)</sup>. Ændringen fra baseline til follow-up 3 måneder senere for tiotropium/olodaterol er -6,5 enheder (SE 0,5 enheder), data på placebo er ikke rapporteret<sup>(31)</sup>.

Indirekte sammenligninger i et systematisk review, at der ikke er statistisk signifikant forskel mellem umeclidinium/vilanterol og glycopyrronium/indacaterol efter 12 ugers follow-up på livskvalitetsskalaen SGRQ (1,2 enheder; 95% CI -0,8 til 3,2 enheder)<sup>(30)</sup>.

#### *Symptomer:*

Indirekte sammenligninger i et systematisk review viser, at ændringen for TDI fra baseline til follow-up 6 måneder senere for aclidinium/formoterol er 2,0-2,5 enheder (SE 0,1-0,2 enheder), mens det for placebo er 0,6-1,2 enheder (SE 0,2-0,2 enheder)<sup>(31)</sup>. Ændringen fra baseline til follow-up 6 måneder senere for umeclidinium/vilanterol er 1,8-2,4 enheder (SE 0,2-0,2 enheder), mens det for placebo er 0,8-1,2 enheder (SE 0,2 enheder)<sup>(31)</sup>. Ændringen for baseline til follow-up 3-6 måneder senere for glycopyrronium/indacaterol er 2,5-2,7 enheder (SE 0,1-0,2 enheder), mens det for placebo er 1,6 enheder (SE 0,2)<sup>(31)</sup>. Ændringen fra baseline til follow-up 6 måneder senere for tiotropium/olodaterol er 2,0 enheder (SE 0,1 enheder), data på placebo er ikke rapporteret<sup>(31)</sup>.

Indirekte sammenligninger i et systematisk review viser, at der ikke er statistisk signifikant forskel mellem umeclidinium/vilanterol og glycopyrronium/indacaterol efter 12 ugers follow-up på symptomer målt ved TDI (-0,1 enhed; 95% CI -0,6 til 0,4)<sup>(30)</sup>.

#### *Eksacerbationer:*

Indirekte sammenligninger i et systematisk review, der undersøgte risikoen for eksacerbationer i løbet af et år, viser, at der er statistisk signifikant positiv effekt på eksacerbationer ved brug af glycopyrronium/indacaterol i forhold til placebo (OR 0,48; 95% CI 0,36-0,64)<sup>(18)</sup>.

Evidensgennemgangen for enkeltstofferne i LABA- og LAMA-grupperne viser små forskelle mellem de enkelte stoffer. Specialistgruppen mener ikke, at der er tilstrækkeligt grundlag til at differentiere mellem lægemidlerne. Bemærk, at der også for enkeltstofferne mangler evidens på flere af sammenligningerne for outcomet *eksacerbationer*.

## **Bivirkninger**

#### *Mortalitet:*

Indirekte sammenligninger i et systematisk review, der undersøgte risikoen for død, viser, at der ikke er en øget risiko for død ved brug af glycopyrronium/indacaterol (OR 0,85; 95% CI 0,49-1,47) eller umeclidinium/vilanterol (OR 1,29; 95% CI 0,39-4,25) sammenlignet med placebo<sup>(18)</sup>.



Det blev samtidigt vist, at der ikke er statistisk signifikant forskel på risikoen for død mellem umeclidinium/vilanterol og glycopyrronium/indacaterol (OR 1,51; 95% CI 0,41-5,57)<sup>(18)</sup>.

Evidensgennemgangen for enkeltstofferne viser, at der ikke er statistisk signifikante forskelle mellem lægemidlerne i LAMA-gruppen. Den væsentligste forskel i LABA-gruppen, der kan trækkes frem, er, at det ikke kan udelukkes, at der kan være en bedre effekt af indacaterol på mortalitet end formoterol og olodaterol. Specialistgruppen mener dog ikke, at der er tilstrækkelig grundlag for at differentiere mellem lægemidlerne, da der blandt andet mangler direkte sammenlignende studier (head-to-head-studier).

## Relevante kontraindikationer

LABA: Ingen relevante kontraindikationer.

LAMA: Ingen relevante kontraindikationer.

## Relevante interaktioner

LABA: Ingen relevante interaktioner.

LAMA: Kombination med andre antikolinerge lægemidler kan potentielt øge de antikolinerge bivirkninger ved LAMA. Patienter, der regelmæssigt anvender andre antikolinerge lægemidler, bør om muligt have disse seponeret af hensyn til antikolinerge bivirkninger. Hvis det ikke er muligt at seponere, skal de anvendes med forsigtighed<sup>(29)</sup>.

## Graviditet og amning

LABA: Kan om nødvendigt anvendes. Der savnes tilstrækkeligt data og erfaring på de nyere præparater (formoterol, olodaterol, indacaterol), og derfor anbefales det, at de undgås, og at de ældre præparater (salmeterol) anvendes ved graviditet og amning.

LAMA: Som en forsigtighedsregel skal man helst undgå at bruge LAMA under graviditet og amning. Kan om nødvendigt anvendes.

Graviditet: Der foreligger en meget begrænset mængde data vedrørende brug af tiotropium og ingen data for anvendelse af aclidinium, glycopyrronium og umeclidinium til gravide kvinder.

Amning: Det er ukendt, om LAMA udskilles i modermælk. En beslutning om enten at fortsætte/standse amningen eller fortsætte/standse behandlingen med LAMA bør foretages med overvejelse om barnets udbytte af amningen og kvindens udbytte af LAMA-behandlingen.

## Relevante patientværdier og patientpræferencer

Det er vanskeligt i praksis at se bort fra adhærens og problemer med at skifte og bruge forskellige devices, og for den enkelte patient kan valget af device være afgørende. Hvis patienten har god erfaring med et bestemt device, kan det være et argument for at vælge dette igen. Der kan ligeledes være forskellige præferencer i forhold til, hvor mange gange lægemidlet skal doseres.

## Sammenfatning og rekommandationer

Tiotropium/olodaterol, aclidinium/formoterol, umeclidinium/vilanterol og glycopyrronium/indacaterol vurderes af specialistgruppen som ligeværdige i forhold til effekt og bivirkninger og **rekommanderes** alle sammen.

Den identificerede litteratur har været sparsom i forhold til at finde studier, der undersøger effekten af LABA/LAMA-kombinationen. Det har medført, at det er et spinkelt evidensgrundlag at lave en vurdering på, især på outcomes vedrørende bivirkninger og mortalitet. Evidensgrundlaget for enkeltstofpræparaterne er derfor taget med i vurderingen af kombinationspræparaterne.

Høringsversion

## Glukokortikoid i kombination med langtidsvirkende $\beta$ 2-agonist (ICS/LABA) til inhalation

### Skema over lægemidler

Lægemiddel	Administrationsform	Vurderet dosis
Fluticasonfuroat/vilanterol	Inhalationspulver (device: Ellipta)	92 $\mu$ g/22 $\mu$ g 1 gang dagligt (moderat dosis ICS)
Beclometason/formoterol	Inhalationsspray	2 x 100 $\mu$ g/6 $\mu$ g 2 gange dagligt (moderat dosis ICS)
Budesonid/formoterol	Inhalationsspray	2 x 160 $\mu$ g/4,5 $\mu$ g 2 gange daglig (moderat dosis ICS)
Budesonid/formoterol	Inhalationspulver (device: Easyhaler/Spiromax/Turbuhaler)	320 $\mu$ g /9 $\mu$ g 2 gange dagligt (moderat dosis ICS)
Fluticasonpropionat/salmeterol	Inhalationspulver (device: Diskus/Forspiro)	250 $\mu$ g/50 $\mu$ g 2 gange dagligt (moderat dosis ICS)
Fluticasonpropionat/salmeterol	Inhalationspulver (device: Diskus/Forspiro)	500 $\mu$ g/50 $\mu$ g 2 gange dagligt (høj dosis ICS)

### Virkningsmekanisme

Kombinationspræparater med glukokortikoid (ICS) og langtidsvirkende  $\beta$ 2-agonist (LABA) til inhalation omfatter i dette baggrundsnotat beclometason/formoterol, budesonid/formoterol, fluticasonpropionat/salmeterol og fluticasonfuroat/vilanterol. ICS virker antiinflammatorisk, og LABA virker ved at afslappe glat muskulatur i bronkierne og øge mukociliær clearance<sup>(6)</sup>. Rekommandationerne er lavet med fokus på patienter i vedligeholdelsesbehandling af KOL uden astmakomponent med indikation for behandling med ICS og LABA (i fast kombination), som ikke tidligere har været i behandling med ICS.

### Evidensgennemgang

I den systematiske litteratursøgning blev der udvalgt fire Cochrane-reviews<sup>(15,32-34)</sup> og tre meta-analyser/indirekte sammenligninger<sup>(35-37)</sup>. Derudover er RADS' vejledning fra 2016 blevet brugt til at besvare nogle outcomes<sup>(2)</sup>.

### Effekt

#### Lungefunktion:

Et Cochrane-review viser forskellen på FEV<sub>1</sub> efter seks måneders brug af ICS/LABA sammenlignet med placebo: budesonid/formoterol 81 ml (95% CI 27-133 ml), budesonid/formoterol 73

ml (95% CI 29-117 ml), fluticasonpropionat/salmeterol (højddosis ICS) 152 ml (95% CI 104-198 ml)<sup>(15)</sup>.

En indirekte statistisk sammenligning fra 2015 viser forskellen på FEV<sub>1</sub> af ICS/LABA sammenlignet med placebo: fluticasonfuroat/vilanterol 151 ml (95% CI 126-175 ml), fluticasonpropionat/salmeterol (højddosis) 128 ml (95% CI 110-146 ml), budesonid/formoterol 125 ml (95% CI 101-147 ml), beclometason/formoterol 119 ml (95% CI 70-167 ml)<sup>(35)</sup>.

Et Cochrane-review viser ingen forskel på FEV<sub>1</sub> mellem fluticason/salmeterol og salmeterol (10 ml; 95% CI -20 ml til 30 ml)<sup>(34)</sup>. Et andet Cochrane-review viser heller ingen forskel på FEV<sub>1</sub> mellem beclometason/formoterol og formoterol (50 ml; 95% CI 0,0-100 ml)<sup>(32)</sup>.

RADS' vejledning vurderede et 12-ugers randomiseret studie, der sammenlignede beclometason/formoterol og fluticasonpropionat/salmeterol (højddosis)<sup>(2,38)</sup>. Studiet fandt ingen statistisk signifikant forskel mellem grupperne i effekten på FEV<sub>1</sub> (-6 ml; CI -78 til 66 ml; P=0,87)<sup>(2,38)</sup>. Der blev ligeledes vurderet et (andet) 12-ugers randomiseret studie, der sammenlignede fluticasonfuroat/vilanterol og fluticasonpropionat/salmeterol (højddosis)<sup>(2,39)</sup>. Studiet fandt ingen statistisk signifikant forskel mellem grupperne i effekten på FEV<sub>1</sub> (22 ml; P=0,30)<sup>(2,39)</sup>.

#### *Livskvalitet:*

Et Cochrane-review viser forskellen på livskvalitetsskalaen SGRQ efter seks måneders brug af ICS/LABA sammenlignet med placebo: budesonid/formoterol -3,31 enheder (95% CI -4,39 til -2,22), fluticasonpropionat/salmeterol (højddosis) -4,36 enheder (95% CI -5,60 til -3,12)<sup>(15)</sup>.

En indirekte statistisk sammenligning viser forskelle på livskvalitetsskalaen SGRQ af ICS/LABA sammenlignet med placebo: fluticasonfuroat/vilanterol -4,60 enheder (95% CI -7,36 til -1,80), fluticasonpropionat/salmeterol (højddosis) -3,28 enheder (95% CI -4,13 til -2,44), budesonid/formoterol -3,64 enheder (95% CI -4,65 til -2,61), beclometason/formoterol -3,23 enheder (95% CI -5,51 til -0,94)<sup>(35)</sup>.

Et Cochrane-review viser, at kombinationen af fluticason/salmeterol giver en statistisk signifikant forbedret livskvalitet målt ved SGRQ sammenlignet med salmeterol alene, om end det ikke er en klinisk relevant forskel (-1,58 enheder; 95% CI -2,15 til -1,01)<sup>(34)</sup>. Et andet Cochrane-review viser ingen statistisk signifikant forskel mellem beclometason/formoterol og formoterol (-0,85 enheder; 95% CI -3,32 til 1,62)<sup>(32)</sup>.

RADS' vejledning vurderede et 12-ugers randomiseret studie, der sammenlignede beclometason/formoterol og fluticasonpropionat/salmeterol (højddosis)<sup>(2,38)</sup>. Studiet fandt ingen statistisk signifikant forskel mellem grupperne i effekten på SGRQ-scoren (P=0,08) (beclometason/formoterol: -5,9 enheder [95% CI -7,8 til -4,1]; fluticasonpropionat/salmeterol: -3,8 enheder [95% CI -5,7 til -1,9])<sup>(2,38)</sup>. Der blev ligeledes vurderet et (andet) 12-ugers randomiseret studie, der sammenlignede fluticasonfuroat/vilanterol og fluticasonpropionat/salmeterol (højddosis)<sup>(2,39)</sup>. Studiet fandt ingen statistisk signifikant forskel mellem grupperne i effekten på SGRQ-scoren (forskul på -1,3 enheder mellem grupperne; p-værdi og 95% CI ikke vist i artiklen). Fluticasonfuroat/vilanterol opnåede en klinisk relevant forskel på -4,3 enheder i forhold til fluticasonpropionat/salmeterol, der opnåede en forskel på -3,0 enheder<sup>(2,39)</sup>.

*Symptomer:*

Et Cochrane-review sammenligner fluticasonpropionat/salmeterol (moderat dosis) med placebo, hvor de finder, at der er statistisk signifikant forskel i forandringen i TDI-scoren fra baseline til follow-up (1,04 enhed, 95% CI 0,6-1,5)<sup>(33)</sup>.

Et Cochrane-review viser ingen forskel på TDI mellem fluticason/salmeterol og salmeterol (0,61 enheder; 95% CI -0,47 til 1,68)<sup>(34)</sup>. Et andet Cochrane-review viser ingen forskel på MRC mellem beclometason/formoterol og formoterol (-0,12; 95% CI -0,26 til 0,02)<sup>(32)</sup>.

RADS' vejledning vurderede et 12-ugers randomiseret studie, der sammenlignede beclometason/formoterol og fluticasonpropionat/salmeterol (højdosering)<sup>(2,38)</sup>. Studiet fandt ingen statistisk signifikant forskel mellem grupperne i effekten på TDI-scoren (0,2 enheder; 95% CI -0,4 til 0,7; P=0,56) (beclometason/formoterol: 1,3 enheder [95% CI 0,9 til 1,8]; fluticasonpropionat/salmeterol: 1,2 enheder [95% CI 0,7 til 1,6])<sup>(2,38)</sup>.

*Eksacerbationer:*

Et Cochrane-review sammenligner fluticasonpropionat/salmeterol (højdosering) og budesonid/formoterol med placebo og finder, at både fluticasonpropionat/salmeterol (rate ratio 0,74; 95% CI 0,69-0,80) og budesonid/formoterol (rate ratio 0,71, 95% CI 0,62-0,81) er statistisk signifikant bedre til at forebygge eksacerbationer end placebo<sup>(33)</sup>.

Indirekte statistiske sammenligninger af de fire ICS/LABA-kombinationer overfor placebo viser, at tre af dem havde en statistisk signifikant effekt på reduktion af moderate-til-alvorlige eksacerbationer i forhold til placebo<sup>(36)</sup>. Fluticasonfuroat/vilanterol (hazard ratio 0,72; 95% CI 0,59-0,89), fluticasonpropionat/salmeterol (moderat dosis) (hazard ratio 0,84; 95% CI 0,74-0,98), fluticasonpropionat/salmeterol (høj dosis) (hazard ratio 0,76; 95% CI 0,69-0,85), budesonid/formoterol (hazard ratio 0,69; 95% CI 0,61-0,78) og budesonid/formoterol (hazard ratio 0,70; 95% CI 0,63-0,77) havde en statistisk signifikant positiv effekt på antallet af eksacerbationer i forhold til placebo, mens beclometason/formoterol ikke havde en statistisk signifikant effekt i forhold til placebo (hazard ratio 0,90; 95% CI 0,64-1,28)<sup>(36)</sup>. Samme artikel viser resultater af analyser, hvor outcome var alvorlige eksacerbationer. Disse analyser viste ingen statistisk signifikant effekt af nogen af de fire ICS/LABA-kombinationer i forhold til placebo<sup>(36)</sup>.

En anden indirekte sammenligning af de fire ICS/LABA-kombinationer viser en statistisk signifikant effekt på raten af årlige eksacerbationer af fluticasonpropionat/salmeterol (moderat dosis) (mean event rate ratio 0,60; 95% CI 0,49-0,73), fluticasonpropionat/salmeterol (høj dosis) (mean event rate 0,66; 95% CI 0,56-0,79) og budesonid/formoterol (mean event rate 0,71; 95% CI 0,64-0,80) sammenlignet med placebo, mens der ikke var statistisk signifikant effekt af fluticasonfuroat/vilanterol (mean event rate 0,62; 95% CI 0,29-1,18) og beclometason/formoterol (mean event rate 0,75; 95% CI 0,54-1,00) sammenlignet med placebo<sup>(35)</sup>.

Et Cochrane-review viser, at der er en statistisk signifikant lavere sandsynlighed for at få en eller flere eksacerbationer ved brug af fluticason/salmeterol end ved brug af salmeterol alene (OR 0,83; 95% CI 0,70-0,98). Der er derimod ikke færre hospitalsindlæggelser som følge af eksacerbation ved brug af fluticason/salmeterol sammenlignet med salmeterol alene (rate ratio 0,79; 95% CI 0,55-1,13)<sup>(34)</sup>. Samme review viser, at der er en statistisk signifikant lavere eksacerbationsrate ved brug af både fluticason/salmeterol sammenlignet med salmeterol alene (rate ratio

0,77; 95% CI 0,66-0,89) og budesonid/formoterol sammenlignet med formoterol alene (rate ratio 0,73; 95 CI 0,64-0,83)<sup>(34)</sup>.

Et Cochrane-review viser ingen forskel i forekomsten af mindst en eksacerbation mellem beclometason/formoterol og formoterol (OR 0,96; 95% CI 0,64-1,45)<sup>(32)</sup>.

Indirekte sammenligninger viser sammenligninger mellem forskellige kombinationspræparater og en samlet gruppe af LABA'er i risikoen for moderate til alvorlige eksacerbationer. Der var statistisk signifikant bedre effekt af fluticasonfuroat/vilanterol i forhold til LABA (hazard ratio 0,77; 95% CI 0,63-0,93), fluticasonpropinoat/salmeterol (høj dosis) i forhold til LABA (hazard ratio 0,81; 0,67-0,81), budesonid/formoterol i forhold til LABA (hazard ratio 0,74; 95% CI 0,67-0,81)<sup>(36)</sup>. Der var ikke statistisk signifikant forskel på beclometason/formoterol sammenlignet med LABA (hazard ratio 0,96; 95% CI 0,68-1,35)<sup>(36)</sup>. Når effektmålet er alvorlige bivirkninger for ovenstående sammenligninger, er der ingen kombinationspræparater, der opnår statistisk signifikant forskel sammenlignet med LABA<sup>(36)</sup>.

RADS' vejledning vurderede et stort observationelt studie (19.170 patient-years), der sammenlignede budesonid/formoterol (mean budesonide dose  $568 \pm 235$  µg/day) og fluticasonpropionat/salmeterol (mean fluticasone dose  $738 \pm 338$  µg/day)<sup>(2,40)</sup>. Studiet undersøgte, om der var forskel i eksacerbationsraterne mellem grupperne<sup>(2,40)</sup>. Der blev målt på indlæggelse, antal indlæggelsesdage, skadestuebesøg, brug af oral steroid, brug af antibiotika, samt et samlet mål for eksacerbationer. Der var statistisk signifikant forskel på grupperne på alle mål ( $P=0,0003- <0,0001$ ). Rate-ratioen på det samlede mål for eksacerbationer var 0,74 (95% CI 0,69-0,79), hvor fluticasonpropionat/salmeterol var referencegruppen; det vil sige, at budesonid/formoterol var statistisk signifikant mere effektivt til at forebygge eksacerbationer end fluticasonpropionat/salmeterol<sup>(40)</sup>.

Det er usikkert i hvor høj grad, at studierne har inkluderet patienter med astmakomponent. Inklusion af KOL-patienter med astmakomponent vil i så fald overestimere resultater i forhold til patientgruppen relevant for denne gennemgang. Det er dog sepcialistgruppens vurdering, at patienterne inkluderes, specielt i de ældre studier.

## Bivirkninger

### *Pneumoni:*

Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) fra European Medicines Agency (EMA) gennemførte i 2016 en vurdering af risikoen for pneumoni ved brug af ICS<sup>(41)</sup>. De vurderede evidens fra både RCT'er og observationelle studier. PRAC/EMA konkluderede, at evidensen viser, at der er en årsagssammenhæng mellem brug af ICS og risiko for pneumoni hos KOL-patienter, men at der ikke er grundlag til at differentiere mellem de forskellige lægemidler med ICS i forhold til risikoen for pneumoni. Der er noget evidens, der viser, at der kan være en dosis-respons-sammenhæng mellem risiko for pneumoni og højere doser af ICS. PRAC/EMA anser det for sandsynligt, at en højere dosis ICS kan forårsage en større grad af immunsuppression i lungerne og dermed føre til en højere risiko for pneumoni, men det er ikke blevet vist gennemgående på tværs af de vurderede studier<sup>(41)</sup>.

Et systematisk review og meta-analyse fra 2016 baseret på RCT'er og observationelle studier har undersøgt sammenhængen mellem brug af ICS som samlet gruppe og pneumoni hos mennesker med KOL<sup>(37)</sup>. Der blev kigget på ICS som monoterapi og i kombination med LABA. Alle



fire kombinationer var med i meta-analyserne. Resultaterne fra både ved RCT'erne (risk ratio 1,61; 95% CI 1,35-1,93) og de observationelle studier (OR 1,89; 95% CI 1,39-2,58) viste, at der var statistisk signifikant øget risiko for pneumoni ved brug af ICS sammenlignet med placebo-/kontrolgruppe, men at der ikke er statistisk signifikant forskel grupperne af lægemidler imellem<sup>(37)</sup>.

#### *Alvorlige utilsigtede hændelser:*

Et Cochrane-review sammenligner fluticasonpropionat/salmeterol (høj dosis) med placebo; de finder, at der ikke er statistisk signifikant flere alvorlige utilsigtede hændelser ved brug af fluticasonpropionat/salmeterol (høj dosis) i forhold til placebo (OR 1,08; 95% CI 0,95-1,23)<sup>(33)</sup>. Det samme er gældende ved brug af budesonid/formoterol i forhold til placebo (OR 1,17; 95% CI 0,95-1,45)<sup>(33)</sup>.

Et andet Cochrane-review viser, at der ikke er statistisk signifikant forskel på fluticason/salmeterol sammenlignet med salmeterol alene på forekomsten af alvorlige utilsigtede hændelser (OR 1,05; 95% CI 0,93-1,19)<sup>(34)</sup>.

#### *Mortalitet:*

Et Cochrane-review sammenligner fluticasonpropionat/salmeterol (høj dosis) og budesonid/formoterol med placebo og finder, at fluticasonpropionat/salmeterol (høj dosis) har en statistisk signifikant effekt på dødelighed overfor placebo (OR 0,79; 95% CI 0,65-0,97), mens budesonid/formoterol ikke har en statistisk signifikant effekt på dødelighed overfor placebo (OR 1,05; 95% CI 0,57-1,93)<sup>(33)</sup>.

Et andet Cochrane-review sammenligner fluticasonpropionat/salmeterol (høj dosis) med salmeterol alene og budesonid/formoterol med formoterol alene og finder, at hverken fluticasonpropionat/salmeterol (høj dosis) (OR 0,93; 95% CI 0,76-1,13) eller budesonid/formoterol (OR 1,03; 95% CI 0,40-2,67) er statistisk signifikant bedre til at forebygge død end de enkelte LABA'er alene<sup>(34)</sup>.

Resultater fra et enkelt studie, der er med i et Cochrane-review, viser, at beclometason/formoterol ikke fører til statistisk signifikant flere dødsfald end formoterol alene (OR 7,48; 95% CI 0,47-120,00; 2 døde/236 deltagere i beclometason/formoterol-gruppen vs. 0 døde/238 deltagere i formoterol-gruppen)<sup>(32)</sup>.

Et systematisk review og meta-analyse baseret på RCT'er og observationelle studier har undersøgt sammenhængen mellem brug af ICS som samlet gruppe og mortalitet (over-all mortality) hos mennesker med KOL<sup>(37)</sup>. Der blev kigget på både ICS som monoterapi og i kombination med LABA. Alle fire kombinationer var med i meta-analyserne. Resultaterne fra RCT'erne (risk ratio 0,95; 95% CI 0,85-1,05) kunne ikke påvise en statistisk signifikant sammenhæng mellem brug af ICS og mortalitet, mens de observationelle studier (OR 0,79; 95% CI 0,65-0,97) viste, at der var en statistisk signifikant nedsat sandsynlighed for mortalitet ved brug af ICS sammenlignet med kontrolgruppe<sup>(37)</sup>.

## Kontraindikationer

Ingen relevante kontraindikationer.

## Interaktioner

Ingen relevante interaktioner.

## Graviditet og amning

*Beclometason/formoterol, budesonid/formoterol, fluticasonpropionat/salmeterol*

Graviditet: Kan om nødvendigt anvendes.

Amning: Kan om nødvendigt anvendes.

*Fluticasonfuroat/vilanterol*

Graviditet: Bør ikke anvendes under graviditet på grund af manglende data.

Amning: Bør ikke anvendes under graviditet på grund af manglende data.

## Relevante patientværdier og patientpræferencer

Det er vanskeligt i praksis at se bort fra adhærens og problemer med at skifte og bruge forskellige devices, og for den enkelte patient kan valget af device være afgørende. Hvis patienten har god erfaring med et bestemt device, kan det være et argument for at vælge dette igen. Der kan ligeledes være forskellige præferencer i forhold til, hvor mange gange lægemidlet skal doseres.

## Sammenfatning og rekommandationer

Beclometason/formoterol, budesonid/formoterol, fluticasonpropionat/salmeterol (moderat dosis) og fluticasonfuroat/vilanterol vurderes af specialistgruppen som ligeværdige i forhold til effekt og bivirkningsprofil. Beclometason/formoterol, budesonid/formoterol, fluticasonpropionat/salmeterol (moderat dosis) og fluticasonfuroat/vilanterol **rekommanderes i særlige tilfælde**, da de færreste KOL-patienter uden astmakomponent har gavn af behandling med ICS.

Evidensen viser, at der er sammenhæng mellem brug af ICS og øget risiko for pneumoni hos KOL-patienter, og at det ikke kan afvises, at der er dosis-respons-sammenhæng mellem ICS og risikoen for pneumoni. Kombinationen fluticasonpropionat/salmeterol (høj dosis) **rekommanderes ikke**, da denne ICS-dosis sjældent vil være den laveste effektive dosis.

Bemærk, at der for alle outcomes mangler direkte sammenlignende studier (head-to-head-studier) for mange af lægemidlerne i denne gruppe.

## Relevante nationale behandlingsvejledninger

RADS: [Behandlingsvejledning om kronisk obstruktiv lungesygdom til almen praksis](#). 2016.

RADS: [Baggrundsnotat for medicinsk behandling af patienter med KOL](#). 2016.

Dansk Selskab for Almen Medicin (DSAM): [KOL](#). 2017.

Dansk Lungemedicinsk Selskab: [KOL Retningslinje](#). 2012.

Sundhedsstyrelsen: [National klinisk retningslinje for rehabilitering af patienter med KOL](#). 2014.

Sundhedsstyrelsen: [Anbefalinger for tværsektorielle forløb for mennesker med KOL](#). 2015.



## Ændringslog

Baggrundsnotatet er publiceret den xx.xx.2017

## Forfattere

Udarbejdet af IRF med deltagelse af følgende eksterne specialister:

Lars Christian Laursen (Dansk Lungemedicinsk Selskab)

Lars Peter Nielsen (Dansk Selskab for Allergologi og Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi)

Lone Agertoft (Dansk Pædiatrisk Selskab)

Marianne Stubbe Østergaard (Dansk Selskab for Almen Medicin)

Rune Munck Aabenhus (Dansk Selskab for Almen Medicin)

Uffe Bødtger (Dansk Lungemedicinsk Selskab). Trådt ud af gruppen marts 2017.

Habilitetserklæringer kan findes på [www.sst.dk](http://www.sst.dk) ([IRF's Nationale Rekommandationsliste – Specialistgruppe for luftveje](#)).

## Juridiske forhold

Den Nationale Rekommandationsliste (NRL), udarbejdet af IRF i Sundhedsstyrelsen, kan bruges af fagpersoner, når de skal træffe beslutninger om præparatvalg inden for en velafgrænset lægemiddelgruppe. NRL klassificeres som faglig rådgivning, hvilket indebærer, at relevante fagpersoner anbefales at følge anbefalingerne. NRL er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for lægemiddelvalg. I visse tilfælde kan et lægemiddel, som enten er ”rekommanderet i særlige tilfælde” eller ”ikke rekommanderet” være at foretrække, fordi det passer bedre til den enkelte patients situation.

## Referencer

- (1) Anbefalinger for tværsektorielle forløb for mennesker med KOL. 2.0th. Sundhedsstyrelsen : Sundhedsstyrelsen, 2017.
- (2) Fagudvalg under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). Baggrundsnotat for medicinsk behandling af patienter med KOL. Maj 2016. RADS, 2016 (1.5).
- (3) KOL. 1st. DSAM : Dansk Selskab for Almen Medicin, 2017.
- (4) Wolf R, Bilde L, Jakobsen M. Konsekvenser ved skift af inhalator for KOL-patienters helbred og forbrug af sundhedsydelse. En litteraturgennemgang. KORA. Det Nationale Institut for Kommuner og Regioners Analyse og Forskning., 2017.
- (5) Fagudvalg under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). Baggrundsnotat for hensigtsmæssig anvendelse af antibiotika ved nedre luftvejsinfektioner i almen praksis og på hospital. RADS, December 2016 (1.1).
- (6) Brøsen K, Simonsen U, Kampmann JP, Thirstrup S. Basal og klinisk farmakologi. 5. udgave. København : FADL's Forlag, 2014.
- (7) Sestini P, Renzoni E, Robinson S, Poole P, Ram FS. Short-acting beta 2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2002;(4)(4):CD001495.
- (8) Rottenkolber M, Rottenkolber D, Fischer R, Ibanez L, Fortuny J, Ballarin E, et al. Inhaled beta-2-agonists/muscarinic antagonists and acute myocardial infarction in COPD patients. Respir Med 2014;108(8):1075-1090.
- (9) Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2017 Report Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Inc., 2017.
- (10) Cohen J. Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences. Second edition. Hillsdale (NJ) : Lawrence Erlbaum Associates, 1988.
- (11) McIvor RA, Tunks M, Todd DC. Copd. BMJ Clin Evid 2011;2011:1502.
- (12) NICE. Chronic obstructive pulmonary disease: Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. Update guideline. 22 June 2010. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg101/evidence> : National Institute for Health and Care Excellence, 2010.
- (13) Cheyne L, Irvin-Sellers MJ, White J. Tiotropium versus ipratropium bromide for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2015;9:CD009552.

- (14) Kew KM, Mavergames C, Walters JA. Long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;10:CD010177.
- (15) Kew KM, Dias S, Cates CJ. Long-acting inhaled therapy (beta-agonists, anticholinergics and steroids) for COPD: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;3:CD010844.
- (16) Roskell NS, Anzueto A, Hamilton A, Disse B, Becker K. Once-daily long-acting beta-agonists for chronic obstructive pulmonary disease: an indirect comparison of olodaterol and indacaterol. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014;9:813-824.
- (17) Cope S, Donohue JF, Jansen JP, Kraemer M, Capkun-Niggli G, Baldwin M, et al. Comparative efficacy of long-acting bronchodilators for COPD: a network meta-analysis. *Respir Res* 2013;14:100-9921-14-100.
- (18) Tricco AC, Striffler L, Veroniki AA, Yazdi F, Khan PA, Scott A, et al. Comparative safety and effectiveness of long-acting inhaled agents for treating chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open* 2015;5(10):e009183-2015-009183.
- (19) Wang J, Nie B, Xiong W, Xu Y. Effect of long-acting beta-agonists on the frequency of COPD exacerbations: a meta-analysis. *J Clin Pharm Ther* 2012;37(2):204-211.
- (20) Xia N, Wang H, Nie X. Inhaled Long-Acting beta2-Agonists Do Not Increase Fatal Cardiovascular Adverse Events in COPD: A Meta-Analysis. *PLoS One* 2015;10(9):e0137904.
- (21) Scott DA, Woods B, Thompson JC, Clark JF, Hawkins N, Chambers M, et al. Mortality and drug therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a network meta-analysis. *BMC Pulm Med* 2015;15:145-015-0138-4.
- (22) Chung VC, Ma PH, Hui DS, Tam WW, Tang JL. Indacaterol for chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2013;8(8):e70784.
- (23) Jiang FM, Liang ZA, Zheng QL, Wang RC, Luo J, Li CT. Safety and efficacy of 12-week or longer indacaterol treatment in moderate-to-severe COPD patients: a systematic review. *Lung* 2013;191(2):135-146.
- (24) Ni H, Soe Z, Moe S. Aclidinium bromide for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;9:CD010509.
- (25) Ismaila AS, Huisman EL, Punekar YS, Karabis A. Comparative efficacy of long-acting muscarinic antagonist monotherapies in COPD: a systematic review and network meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015;10:2495-2517.
- (26) Pleasants RA, Wang T, Gao J, Tang H, Donohue JF. Inhaled Umeclidinium in COPD Patients: A Review and Meta-Analysis. *Drugs* 2016;76(3):343-361.

- (27) Oba Y, Lone NA. Comparative efficacy of long-acting muscarinic antagonists in preventing COPD exacerbations: a network meta-analysis and meta-regression. *Ther Adv Respir Dis* 2015;9(1):3-15.
- (28) Halpin DM, Vogelmeier C, Pieper MP, Metzdorf N, Richard F, Anzueto A. Effect of tiotropium on COPD exacerbations: A systematic review. *Respir Med* 2016;114:1-8.
- (29) Stephenson A, Seitz D, Bell CM, Gruneir A, Gershon AS, Austin PC, et al. Inhaled anticholinergic drug therapy and the risk of acute urinary retention in chronic obstructive pulmonary disease: a population-based study. *Arch Intern Med* 2011;171(10):914-920.
- (30) Huisman EL, Cockle SM, Ismaila AS, Karabis A, Puneekar YS. Comparative efficacy of combination bronchodilator therapies in COPD: a network meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015;10:1863-1881.
- (31) Oba Y, Sarva ST, Dias S. Efficacy and safety of long-acting beta-agonist/long-acting muscarinic antagonist combinations in COPD: a network meta-analysis. *Thorax* 2016;71(1):15-25.
- (32) De Coster DA, Jones M, Thakrar N. Beclometasone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;10:CD009769.
- (33) Nannini LJ, Poole P, Milan SJ, Holmes R, Normansell R. Combined corticosteroid and long-acting beta(2)-agonist in one inhaler versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;11:CD003794.
- (34) Nannini LJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta(2)-agonist in one inhaler versus long-acting beta(2)-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;9:CD006829.
- (35) Stynes G, Svedsater H, Wex J, Lettis S, Leather D, Castelnovo E, et al. Once-daily fluticasone furoate/vilanterol 100/25 mcg versus twice daily combination therapies in COPD - mixed treatment comparisons of clinical efficacy. *Respir Res* 2015;16:25-015-0184-8.
- (36) Oba Y, Lone NA. Comparative efficacy of inhaled corticosteroid and long-acting beta agonist combinations in preventing COPD exacerbations: a Bayesian network meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014;9:469-479.
- (37) Festic E, Bansal V, Gupta E, Scanlon PD. Association of Inhaled Corticosteroids with Incident Pneumonia and Mortality in COPD Patients; Systematic Review and Meta-Analysis. *COPD* 2016;13(3):312-326.
- (38) Singh D, Nicolini G, Bindi E, Corradi M, Guastalla D, Kampschulte J, et al. Extrafine beclomethasone/formoterol compared to fluticasone/salmeterol combination therapy in COPD. *BMC Pulm Med* 2014;14:43-2466-14-43.
- (39) Agusti A, de Teresa L, De Backer W, Zvarich MT, Locantore N, Barnes N, 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(3):763-772.

(40) Larsson K, Janson C, Lisspers K, Jorgensen L, Stratelis G, Telg G, et al. Combination of budesonide/formoterol more effective than fluticasone/salmeterol in preventing exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: the PATHOS study. J Intern Med 2013;273(6):584-594.

(41) European Medicines Agency. Assessment Report. Referral under Article 31 of Directive 2001/83/EC resulting from pharmacovigilance data. Inhaled corticosteroids (ICS) containing medicinal products indicated in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). European Medicines Agency, 2016 (EMA/H/A-31/1415).

## Ordliste

CAT: COPD Assessment Test (Skalaen går fra 0-40; jo højere score, des flere begrænsninger)

FEV<sub>1</sub>: Forced Expiratory Volume in the first second. Dalværdi måles umiddelbart før næste dosis. Through FEV<sub>1</sub> måles ca. 24 timer efter den sidst indgivne dosis.

GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

ICS: Inhaled CorticoSteroids (glucokortikoid til inhalation)

KOL: Kronisk obstruktiv lungesygdom

LABA: Long-Acting Beta2 Agonists (langtidsvirkende selektive beta2-adrenoceptoragonister)

LAMA: Long-Acting Muscarinic Antagonists (langtidsvirkende antikolinergikum)

LCQ: Leicester Cough Questionnaire (Skalaen går fra 3-21; jo højere score, des bedre livskvalitet)

MIREDIF: Minimum Relevant Difference (mindset kliniske relevante forskel)

MRC: Medical Research Council dyspnea scale

mMRC: modified Medical Research Council dyspnea scale

NICE: National Institute for Health and Care Excellence

NRL: Den Nationale Rekommandationsliste

OR: Odds Ratio

RADS: Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin

RCT: Randomised Controlled Trial (randomiseret kontrolleret studie)

RR: Relativ Risiko (ratio mellem to risici)

SABA: Short-Acting Beta Agonists (korttidsvirkende selective beta2-adrenoceptoragonister)

SAMA: Short-Acting Muscarinic Antagonists (korttidsvirkende antikolinergikum)

SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire (Skalaen går fra 0-100; jo højere score, des flere begrænsninger)

TDI: Transition Dyspnoea Index (Skalaen går fra 0-12; jo lavere score, des højere grad af dyspnø)

Høringsversion

## Bilag 1: Fokuserede spørgsmål

Korttidsvirkende selektive beta-2-adrenoceptoragonister (SABA)

1a) Hvis korttidsvirkende  $\beta_2$ -agonister (SABA) til inhalation er indiceret til vedligeholdelsesbehandling af patienter med KOL uden astmakomponent, hvilke er rekommanderet?

### Interventioner:

Lægemiddel	Administrationsform	Vurderet vedligeholdelsesdosis (muligt dosisinterval)
Salbutamol	Inhalationsspray	0,1 mg ved behov
Salbutamol	Inhalationspulver	0,2 mg ved behov
Terbutalin	Inhalationspulver	0,5 mg ved behov

1b) Hvis korttidsvirkende  $\beta_2$ -agonister (SABA) til peroral brug er indiceret til vedligeholdelsesbehandling af patienter med KOL uden astmakomponent, hvilke er rekommanderet?

### Interventioner:

Lægemiddel	Administrationsform	Vurderet vedligeholdelsesdosis (muligt dosisinterval)
Salbutamol	Peroralt	12 mg dagligt
Terbutalin	Peroralt	15 mg dagligt

### Outcomes:

	Tidspunkt	Mindste kliniske relevante forskel
Livskvalitet. 1) SGRQ, 2) LCQ	<1 måned	SGRQ 4 enheder
Symptomer. 1) MRC, 2) mMRC 3) CAT	<1 måned	MRC og mMRC: ikke generelt accepteret MIREDIF, men regner med skift fra en MRC-gruppe til en anden
Tremor	<1 uge	Ingen MIREDIF vedtaget
Alvorlige utilsigtede hændelser (SAE)	Længst mulige opfølgning	

Mortalitet	6-12 måneder	
MRC = Medical Research Council; SGRQ = St. George's Respiratory Questionnaire; LCQ = Leicester Cough Questionnaire; CAT= COPD Assessment Test; mMRC = modified Medical Research Council dyspnea scale; MIRENIF=minimum relevant difference		

Korttidsvirkende antikolinergikum (SAMA)

2) Hvis korttidsvirkende antikolinergikum (SAMA) til inhalation er indiceret til vedligeholdelsesbehandling af patienter med KOL uden astmakomponent, hvilke er rekommanderet?

#### Interventioner:

Lægemiddel	Administrationsform	Vurderet vedligeholdelsesdosis (muligt dosisinterval)
Ipratropiumbromid	Inhalationsspray	2 x 20 µg 4 gange daglig

#### Outcomes:

	Tidspunkt	Mindste kliniske relevante forskel
Livskvalitet. 1) SGRQ, 2) LCQ	3 måneder	SGRQ 4 enheder
Symptomer. 1) TDI 2) MRC 3) mMRC, 4) CAT	3 måneder	TDI 1 enhed, MRC og mMRC: ikke generelt accepteret MIRENIF, men regner med skift fra en MRC-gruppe til en anden
Alvorlige utilsigtede hændelser (SAE)	6-12 måneder	
Mortalitet	6-12 måneder	
TDI = Transition Dyspnoea Index; SGRQ = St. George's Respiratory Questionnaire; LCQ = Leicester Cough Questionnaire; MRC = Medical Research Council dyspnea scale; mMRC = modified Medical Research Council dyspnea scale ; CAT= COPD Assessment Test; MIRENIF=minimum relevant difference		



Korttidsvirkende  $\beta$ 2-agonist i kombination med korttidsvirkende antikolinergikum (SABA/SAMA)

3) Hvis kombinationsbehandling med korttidsvirkende  $\beta$ 2-agonist (SABA) og korttidsvirkende antikolinergikum (SAMA) til inhalation er indiceret til vedligeholdelsesbehandling af patienter med KOL uden astmakomponent, hvilke kombinationer er rekommanderet?

#### Interventioner:

Lægemiddel	Administrationsform	Vurderet dosis
Fenoterol/ipratropium	Inhalationsspray	50 $\mu$ g/20 $\mu$ g efter behov

#### Outcomes:

	Tidspunkt	Mindste kliniske relevante forskel
Livskvalitet. 1) SGRQ, 2) LCQ	3 måneder	SGRQ 4 enheder
Symptomer. 1) TDI 2) MRC 3) mMRC, 4) CAT	3 måneder	TDI 1 enhed, MRC og mMRC: ikke generelt accepteret MIRE-DIF, men regner med skift fra en MRC-gruppe til en anden
Tremor	<1 uge	Ingen MIRE-DIF vedtaget
Alvorlige utilsigtede hændelser (SAE)	6-12 måneder	
Mortalitet	6-12 måneder	
TDI = Transition Dyspnoea Index; SGRQ = St. George's Respiratory Questionnaire; LCQ = Leicester Cough Questionnaire; MRC = Medical Research Council dyspnea scale; mMRC = modified Medical Research Council dyspnea scale ; CAT= COPD Assessment Test; MIRE-DIF=minimum relevant difference		

### Langtidsvirkende selektive beta-2-adrenoceptoragonister (LABA)

4) Hvis langtidsvirkende  $\beta$ 2-agonister (LABA) til inhalation er indiceret til vedligeholdelsesbehandling af patienter med KOL uden astmakomponent, hvilke er rekommanderet?

#### Interventioner:

Lægemiddel	Administrationsform	Vurderet dosis
Formoterol	Inhalationspulver (turbuhaler)	9 $\mu$ g 2 gang dagligt
Formoterol	Inhalationsspray	12 $\mu$ g 2 gange dagligt
Formoterol	Inhalationspulver (kapsler til inhalation)	12 $\mu$ g 2 gange dagligt
Indacaterol	Inhalationspulver	150 $\mu$ g 1 gang dagligt
Olodaterol	Inhalationsspray	5 $\mu$ g 1 gang dagligt
Salmeterol	Inhalationsspray	2 x 25 $\mu$ g 2 gange dagligt
Salmeterol	Inhalationspulver	50 $\mu$ g 2 gange dagligt

#### Outcomes:

	<b>Tidspunkt</b>	<b>Mindste kliniske relevante forskel</b>
Lungefunktion. 1) Dalværdi FEV <sub>1</sub> dag, 2) 24-h through FEV <sub>1</sub> -værdi	3 måneder	Dalværdi FEV <sub>1</sub> dag: 100 ml, 24-h through FEV <sub>1</sub> -værdi: 150 ml
Livskvalitet. 1) SGRQ, 2)LCQ	3 måneder	SGRQ 4 enheder
Symptomer. 1) TDI 2) MRC 3) mMRC, 4) CAT	3 måneder	TDI 1 enhed, MRC og mMRC: ikke generelt accepteret MIREDIF, men regner med skift fra en MRC-gruppe til en anden
Exacerbationer: akut forværring af patientens daglige symptomer, som er større end den daglige variation og leder til en væsentlig ændring i behandlingen (fx antibiotika eller kortikosteroider), eller resulterede i hospitalsindlæggelser	12 måneder	Ingen MIREDIF vedtaget
Tremor	6-12 måneder	Ingen MIREDIF vedtaget
Alvorlige utilsigtede hændelser (SAE)	6-12 måneder	
Mortalitet	6-12 måneder	
TDI = Transition Dyspnoea Index; SGRQ = St. George's Respiratory Questionnaire; LCQ = Leicester Cough Questionnaire; MRC = Medical Research Council dyspnea scale; mMRC = modified Medical Research Council dyspnea scale ; CAT= COPD Assessment Test; MIREDIF=minimum relevant difference		

#### Langtidsvirkende antikolinergikum (LAMA)

5) Hvis langtidsvirkende antikolinergika (LAMA) til inhalation er indiceret til vedligeholdelsesbehandling af patienter med KOL uden astmakomponent, hvilke er så rekommanderet?

#### Interventioner:

<b>Lægemiddel</b>	<b>Administrationsform</b>	<b>Vurderet dosis</b>
Tiotropium	Inhalationsvæske	2 x 2,5 µg 1 gang dagligt
Tiotropium	Inhalationspulver	10 µg 1 gang dagligt
Tiotropium	Inhalationspulver	18 µg 1 gang dagligt

Acclidinium	Inhalationspulver	322 µg 2 gang dagligt
Glycopyrronium	Inhalationspulver	50 µg 1 gang dagligt
Umeclidinium	Inhalationspulver	55 µg 1 gang dagligt

**Outcomes:**

	Tidspunkt	Mindste kliniske relevante forskel
Lungefunktion. 1) Dalværdi FEV <sub>1</sub> dag, 2) 24-h through FEV <sub>1</sub> -værdi	3 måneder	Dalværdi FEV <sub>1</sub> dag: 100 ml, 24-h through FEV <sub>1</sub> -værdi: 150 ml
Livskvalitet. 1) SGRQ, 2)LCQ	3 måneder	SGRQ 4 enheder
Symptomer. 1) TDI 2) MRC 3) mMRC, 4) CAT	3 måneder	TDI 1 enhed, MRC og mMRC: ikke generelt accepteret MIRE-DIF, men regner med skift fra en MRC-gruppe til en anden
Exacerbationer: akut forværring af patientens daglige symptomer, som er større end den daglige variation og leder til en væsentlig ændring i behandlingen (fx antibiotika eller kortikosteroider), eller resulterede i hospitalsindlæggelser	12 måneder	Ingen MIRE-DIF vedtaget
Alvorlige utilsigtede hændelser (SAE)	6-12 måneder	
Mortalitet	6-12 måneder	
TDI = Transition Dyspnoea Index; SGRQ = St. George's Respiratory Questionnaire; LCQ = Leicester Cough Questionnaire; CAT= COPD Assessment Test; MRC = Medical Research Council dyspnea scale; mMRC = modified Medical Research Council dyspnea scale; CAT= COPD Assessment Test; MIRE-DIF=minimum relevant difference		

Langtidsvirkende β2-agonist i kombination med langtidsvirkende antikolinergikum (LAMA/LABA)

6) Hvis kombinationsbehandling med LAMA og LABA til inhalation er indiceret til vedligeholdelsesbehandling af patienter med KOL uden astmakomponent, hvilke kombinationer er rekommanderet?

**Interventioner:**

Lægemiddel	Administrationsform	Vurderet dosis
------------	---------------------	----------------

Tiotropium/olodaterol	Inhalationsvæske	2 x 2,5 µg/2,5 µg 1 gang dagligt
Aclidinium/formoterol	Inhalationspulver	340 µg/12 µg 2 gange dagligt
Umeclidinium/vilanterol	Inhalationspulver	55 µg/22 µg 1 gang dagligt
Glycopyrronium/indacaterol	Inhalationspulver	43 µg/85 µg 1 gang dagligt

**Outcomes:**

	Tidspunkt	Mindste kliniske relevante forskel
Lungefunktion. 1) Dalværdi FEV <sub>1</sub> dag, 2) 24-h through FEV <sub>1</sub> -værdi	3 måneder	Dalværdi FEV <sub>1</sub> dag: 100 ml, 24-h through FEV <sub>1</sub> -værdi: 150 ml
Livskvalitet. 1) SGRQ, 2) LCQ	3 måneder	SGRQ 4 enheder
Symptomer. 1) TDI 2) MRC 3) mMRC, 4) CAT	3 måneder	TDI 1 enhed, MRC og mMRC: ikke generelt accepteret MIREDIF, men regner med skift fra en MRC-gruppe til en anden
Exacerbationer: akut forværring af patientens daglige symptomer, som er større end den daglige variation og leder til en væsentlig ændring i behandlingen (fx. antibiotika eller kortikosteroider), eller resulterede i hospitalsindlæggelser	12 måneder	Ingen MIREDIF vedtaget
Tremor	6-12 måneder	
Alvorlige utilsigtede hændelser (SAE)	6-12 måneder	
Mortalitet	6-12 måneder	
TDI = Transition Dyspnoea Index; SGRQ = St. George's Respiratory Questionnaire; LCQ = Leicester Cough Questionnaire; MRC = Medical Research Council dyspnea scale; mMRC = modified Medical Research Council dyspnea scale ; CAT= COPD Assessment Test; MIREDIF=minimum relevant difference		

Glukokortikoid i kombination med langtidsvirkende  $\beta$ 2-agonist (ICS/LABA) til inhalation  
 7) Hvis kombinationsbehandling med ICS og LABA til inhalation er indiceret til behandling af patienter med KOL, hvilke kombinationer er rekommanderet?

#### Interventioner:

Lægemiddel	Administrationsform	Vurderet dosis*
Beclometason/formoterol	Inhalationsspray	2 x 100 $\mu$ g/6 $\mu$ g 2 gange dagligt
Budesonid/formoterol	Inhalationsspray	2 x 160 $\mu$ g/4,5 $\mu$ g 2 gange dagligt
Budesonid/formoterol	Inhalationspulver	320 $\mu$ g /9 $\mu$ g 2 gange dagligt
Fluticasonpropionat/salmeterol	Inhalationspulver	250 $\mu$ g/50 $\mu$ g 2 gange dagligt
Fluticasonpropionat/salmeterol	Inhalationspulver	500 $\mu$ g/50 $\mu$ g 2 gange dagligt
Fluticasonfuroat/vilanterol	Inhalationspulver	92 $\mu$ g/22 $\mu$ g 1 gang dagligt

#### Outcomes:

	Tidspunkt	Mindste kliniske relevante forskel
Lungefunktion. 1) Dalværdi FEV <sub>1</sub> dag, 2) 24-h through FEV <sub>1</sub> -værdi	3 måneder	Dalværdi FEV <sub>1</sub> dag: 100 ml, 24-h through FEV <sub>1</sub> -værdi: 150 ml
Livskvalitet. 1) SGRQ, 2)LCQ	3 måneder	SGRQ 4 enheder
Symptomer. 1) TDI 2) MRC 3) mMRC, 4) CAT	6 måneder	TDI 1 enhed, MRC og mMRC: ikke generelt accepteret MIREDIF, men regner med skift fra en MRC-gruppe til en anden
Exacerbationer: akut forværring af patientens daglige symptomer, som er større end den daglige variation og leder til en væsentlig ændring i behandlingen (fx antibiotika eller kortikosteroider), eller resulterede i hospitalsindlæggelser	12 måneder	
Pneumoni	12 måneder	
Tremor	6-12 måneder	

Alvorlige utilsigtede hændelser (SAE)	6-12 måneder	
Mortalitet	6-12 måneder	
TDI = Transition Dyspnoea Index; SGRQ = St. George's Respiratory Questionnaire; LCQ = Leicester Cough Questionnaire; MRC = Medical Research Council dyspnea scale; mMRC = modified Medical Research Council dyspnea scale ; CAT= COPD Assessment Test; MIREDIF=minimum relevant difference		

Høringsversion



## Bilag 2. Litteratursøgning og udvælgelse af evidensgrundlag

### Litteratursøgning og udvælgelse af evidensgrundlaget

#### Udvælgelse af evidensgrundlaget

- NICE Guideline: *Chronic obstructive pulmonary disease: Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care* <sup>(12)</sup> fra 2010. Vi har læst NICE Guideline om KOL og har vurderet, at vi ikke direkte kan bruge denne guideline, da lægemidler bliver vurderet som en gruppe, eksempelvis LABA, og ikke som enkelt lægemiddelstof, eksempelvis salmeterol. Vi har derfor vurderet, at vi kun i enkelte tilfælde kan bruge denne guideline til besvarelse af de fokuserede spørgsmål og formulering af rekommandationer.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD) rapport "Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD" gennemgår rationale for den farmakologiske behandling af KOL og giver en oversigt over lægemidler, formuleringer og normale doser <sup>(9)</sup>. De enkelte lægemiddelstoffer bliver ikke systematisk gennemgået og vurderet op imod hinanden. Dette gør det ikke muligt at vurdere eventuelle forskelle mellem de enkelte lægemiddelstoffer på effekt eller bivirkninger. Vi har derfor vurderet, at vi kun i enkelte tilfælde kan bruge denne guideline til besvarelse af de fokuserede spørgsmål og formulering af rekommandationer.
- RADS har opdateret deres baggrundsnotat for medicinsk behandling af patienter med KOL i maj 2016 <sup>(2)</sup>. Formålet med behandlingsvejledningen er at sikre national konsensus om behandling med lægemidler; herunder at definere hvilke lægemidler, doser, regimer og formuleringer, der anses for ligestillede. Fagudvalget under RADS konkluderer, at der ikke foreligger videnskabelig evidens for klinisk betydende forskelle i effekt og bivirkningsprofil for de enkelte præparater inden for stofgrupperne SABA, LAMA, LABA og ICS. De enkelte lægemidler bliver ikke systematisk gennemgået og vurderet op imod hinanden. Dette gør det ikke muligt at vurdere eventuelle forskelle mellem de enkelte lægemiddelstoffer på effekt eller bivirkninger. Vi har derfor vurderet, at vi kun i enkelte tilfælde kan bruge denne guideline til besvarelse af de fokuserede spørgsmål og formulering af rekommandationer.

#### Litteratursøgning

- 11. maj 2016  
Søgt på Cochrane Database of Systematic Reviews med søgetermer "Chronic obstructive lung disease" + "COPD" + "#1 or #2". 88 resultater under Cochrane reviews – reviews (ikke protocol). 32 blev udvalgt ud fra titel til videre vurdering. Liste med titler og abstracts blev printet ud.  
Der blev i første omgang fokuseret på reviews gennemført inden for de sidste 5 år.
  - Det blev vurderet, at de tilgængelige Cochrane reviews ikke kunne svare på alle PICO-spørgsmål. Det var derfor nødvendigt at lave en Pubmed-søgning.
- 6. juni 2016  
Pubmed-søgning.

Søgestreng: ((Cochrane[Title/Abstract] OR CENTRAL[Title/Abstract] OR MEDLINE[Title/Abstract] OR EMBASE[Title/Abstract] OR pubmed[Title/Abstract] OR search\*[Title/Abstract] OR "systematic review"[Title/Abstract] OR meta-analysis[Title/Abstract] OR metaanalysis[Title/Abstract] OR "network meta-analysis"[Title/Abstract] OR "Comparative effectiveness"[Title/Abstract] OR "Indirect comparison"[Title/Abstract] OR "mixed treatment comparison"[Title/Abstract])) AND ((COPD[Title]) OR "chronic obstructive pulmonary disease"[Title])

Tidsafgrænsning: 2011-2016

895 resultater.

Abstracts blev gennemlæst af Solveig Forberg Axelsen, IRF, og artikler, der virkede relevante for de fokuserede spørgsmål, blev fundet i fuldtæst og gennemlæst. Alle de relevante Cochrane-reviews, der blev fundet ved søgningen udført den 11. maj 2016 var inkluderet i de 895 resultater.

## Flowdiagram

