



## (20392) SPIOLTO RESPIMAT, Boehringer Ingelheim (Schweiz) GmbH

### Neuaufnahme in Spezialitätenliste (SL) per 1. Mai 2016

#### 1 Zulassung Swissmedic

SPIOLTO RESPIMAT wurde von Swissmedic per 15. März 2016 mit folgender Indikation zugelassen:

*Spiolto Respimat ist für die bronchienerweiternde Erhaltungstherapie von symptomatischen Patienten mit COPD indiziert, bei welchen eine tief dosierte LAMA oder LABA-Monobehandlung allein nicht genügend ist.*

#### 2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Die Monopräparate der Fixdosiskombination (FDK) SPIOLTO RESPIMAT – Tiotropium (TIO) und Olodaterol (OLO) – sind als SPIRIVA HANDIHALER und STRIVERDI bereits in der SL gelistet. Beim RESPIMAT handelt es sich im Gegensatz zum HANDIHALER um einen Soft Mist Inhaler. Tiotropium ist ein langwirksamer, spezifischer Muskarin-Rezeptor-Antagonist (LAMA), Olodaterol ein langwirksamer Beta2-Agonist (LABA). Der Wirksamkeitsnachweis wurde gegenüber den Monosubstanzen erbracht. Die empfohlene Dosis für Erwachsene beträgt 5 Mikrogramm Olodaterol und 5 Mikrogramm Tiotropium.

#### TONADO-Studien

Bei den **TONADO-1 und TONADO-2-Studien (Buhl R et al., Eur Respir J 2015; 45; 969-979)** handelt es sich um zwei randomisierte, multizentrische, doppelblinde, aktiv-kontrollierte pivotale Phase III Studien mit 5 Parallelgruppen über 52 Wochen. Die Medikation in den 5 Parallelgruppen war jeweils folgendermassen:

- SPIOLTO RESPIMAT (5µg TIO, 5µg OLO) 1 x tgl.
- SPIOLTO RESPIMAT (2.5µg TIO, 5µg OLO) 1 x tgl. (nicht angemeldete FDK)
- TIOTROPIUM RESPIMAT 5µg 1 x tgl.
- TIOTROPIUM RESPIMAT 2.5µg 1 x tgl.
- OLODATEROL RESPIMAT 5µg 1 x tgl.

Im primären Endpunkt wurde die Veränderung der FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-3h</sub> nach 24 Wochen gegenüber dem Ausgangswert vor Therapiebeginn untersucht im Vergleich zu den Monosubstanzen. In beiden Studien wurde eine signifikante Verbesserung der FEV<sub>1</sub>AUC<sub>0-3h</sub> nach 24 Wochen gegenüber den Monosubstanzen (+117 bzw. +103ml gegenüber TIO; +123 bzw. +132ml gegenüber OLO) festgestellt (p<0.0001).

Im primären Endpunkt Veränderung vom Talspiegel-FEV<sub>1</sub> gegenüber dem Ausgangswert vor Therapiebeginn nach 24 Wochen konnten mit der Fixdosiskombination (FDK) ebenfalls Verbesserungen erzielt werden. Diese waren in beiden Studien statistisch signifikant unterschiedlich gegenüber den Monokomponenten (vs. TIO: +71 bzw. +49ml; vs. OLO 82 bzw. 88ml; p<0.05).

Im primären Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SGRQ-Score nach 24 Wochen, kombinierter Datensatz) wurden statistisch signifikante Verbesserungen für die FDK festgestellt (versus OLO

5µg -1.693,  $p < 0.01$ ; versus TIO 5µg -1.233,  $p < 0.05$ ). Eine minimale klinisch relevante Differenz (SGRQ-Score-Senkung um  $\geq 4$  Einheiten) erreichten 57.7% der Patienten mit 5/5µg, 48.7% mit TIO 5µg und 44.8% mit OLO 5µg. Die Erhöhung der Responderrate war statistisch signifikant unterschiedlich ( $p < 0.05$ ).

In der vordefinierten gepoolten Analyse konnte der TDI-Score (Mahler Transition Dyspnoea Index) gegenüber TIO um 0.356 Punkte ( $p = 0.008$ ) und gegenüber OLO um 0.420 Punkte ( $p = 0.002$ ) verbessert werden (MCID = Verbesserung um mindestens 1 Punkt). Eine klinisch relevante Verbesserung zeigten 54.9% (5/5µg), 48.2% (OLO) bzw. 50.6% (TIO).

Bzgl. des Gebrauchs der Notfall-Medikation, resultierte unter der FDK eine numerische Senkung der Anwendungshäufigkeit. Weiter wurde bei den Exazerbationen ein Trend der Verbesserung mit der FDK festgestellt.

### **VIVACITO-Studie**

In der multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase-III Studie von **Beeh KM et al. (Pulmonary Pharmacology & Therapeutics 32 (2015) 53-59)** gab es wie in den TONADO-Studien 5 Behandlungsoptionen und zusätzlich ein Placebo-Arm. Die Patienten erhielten während 6 Wochen eine der 6 Behandlungsoptionen gefolgt von einer 3-wöchigen Auswaschphase bis zum Abschluss von 4 Zyklen.

Im primären Endpunkt (Veränderung der  $FEV_1 AUC_{0-24h}$  nach 6 Wochen gegenüber dem Ausgangswert vor Therapiebeginn) zeigte die FDK eine signifikante Verbesserung gegenüber den Monosubstanzen (+110ml vs. TIO 5µg, +115ml vs. OLO 5µg und +280ml vs. Placebo).

In den sekundären Lungenfunktions-Endpunkten ( $FEV_1 AUC_{0-12h}$ ,  $FEV_1 AUC_{12-24h}$  und  $FEV_1 AUC_{0-3h}$ ) war die Verbesserung gegenüber den Monokomponenten und Placebo ebenfalls statistisch signifikant.

Auch beim  $FEV_1$ -Talspiegelwert nach 6 Wochen zeigte sich eine statistisch signifikante Verbesserung gegenüber den Monosubstanzen (+79 und +92ml) und gegenüber dem Placebo-Arm (+207ml).

### **Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit durch das BAG**

In beiden TONADO-Studien wurde eine signifikante Verbesserung der  $FEV_1 AUC_{1-3h}$  und des  $FEV_1$ -Tiefstwertes nach 24 Wochen für SPIOLTO RESPIMAT gegenüber den Monokomponenten festgestellt. Die MCID für die Verbesserung des  $FEV_1$ -Tiefstwertes gegenüber Placebo beträgt 100ml. In der VIVACITO-Studie konnte diese Differenz mit +207ml gegenüber Placebo erreicht werden. Die Talspiegel-Volumen-Differenz gegenüber den Monokomponenten lag unter 100ml, ist jedoch im Bereich der vergleichbaren Kombinationstherapien ULTIBRO und ANORO ELLIPTA.

Verbesserungen bzgl. dem SGRQ-Score wurden in der TONADO-Studie in allen Studienarmen erreicht. Es erreichten jedoch statistisch signifikant mehr Patienten mit der FDK eine Reduktion um 4 Punkte (= MCID) als mit TIO (5µg) bzw. OLO (5µg). Bzgl. der Atemnot zeigte sich ein ähnliches Bild: Die FDK war signifikant besser gegenüber den Monokomponenten, über alle Patienten gesehen konnte jedoch die MCID nicht erreicht werden. Gegenüber TIO wurde keine statistisch signifikante Reduktion des Risikos einer COPD-Exazerbation nachgewiesen, jedoch gegenüber OLO.

Grundsätzlich konnten die Lungenfunktions-Endpunkte aus der TONADO-Studie in der VIVACITO-Studie bestätigt werden.

SPIOLTO zeigte sowohl bei den Lungenfunktionsendpunkten, wie auch bei den Lebensqualitätsendpunkten Verbesserungen gegenüber den Monokomponenten. Die Verbesserungen waren in der Regel statistisch signifikant. Die Beurteilung der klinischen Relevanz ist schwieriger, da die MCID gegenüber Placebo definiert ist. Sowohl die Verbesserungen in den Lungen- wie auch Lebensqualitätsendpunkten sind in der Größenordnung wie bei den LAMA/LABA-FDK ULTIBRO und ANORO ELLIPTA.

## **3 Beurteilung der Zweckmässigkeit**

Die Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen gegeben:

### **Sicherheit / Verträglichkeit / UAW**

In der gepoolten Analyse der beiden TONADO-Studien war die Gesamtinzidenz der Nebenwirkungen für die mit SPIOLTO RESPIMAT und die mit den Einzelsubstanzen TIO 5µg bzw. OLO 5µg behandelten Patienten vergleichbar (74%, 73.3% bzw. 76.6%). Ebenfalls war die Inzidenz der arzneimittelbezogenen Nebenwirkungen vergleichbar (7.1%, 6.1% bzw. 6.6%). Die Abbruchrate war in den TONADO-Studien höher unter Behandlung mit den Monokomponenten (9%, 9.9%) als unter Behandlung mit der FDK (7.4%). Zudem gab es leicht weniger schwerwiegende Nebenwirkung in der FDK-Gruppe. Viele der registrierten Nebenwirkungen können den anticholinergen Eigenschaften von TIO oder den beta-adrenergen Eigenschaften von OLO zugeschrieben werden. Die häufigsten Nebenwirkungen betrafen Infektionen und respiratorische Ereignisse. Die Anzahl dieser Ereignisse war jedoch vergleichbar unter den einzelnen Parallelgruppen.

### **Dosisstärken / Packungsgrößen / Dosierung**

Die empfohlene Dosis für Erwachsene beträgt 5 µg Olodaterol und 5µg Tiotropium. Dies entspricht zwei Sprühdosen, die 1 x täglich verabreicht werden. Die empfohlene Dosis ist somit für OLO identisch zur Empfehlung bei STRIVERDI. Via SPIRIVA HANDIHALER werden im Unterschied zu SPIOLTO RESPIMAT 18µg Tiotropium (statt 5µg Tiotropium pro Tagesdosis via RESPIMAT) verabreicht. Gemäss Resultaten der TOSPIR-Studie (Wise R.A. et al., Tiotropium Respimat inhaler and the risk of death in COPD. N Engl J Med, 2013. 369(16): p.1491-501) kann für beide Dosierungen von einer vergleichbaren Wirksamkeit und einem vergleichbaren Sicherheitsprofil ausgegangen werden.

Es werden Packungen mit 30 (60 Hübe) respektive 90 Tagesdosen (3x60 Hübe) in die SL aufgenommen, was den Bedarf für ein bzw. drei Monate deckt.

### **Medizinischer Bedarf**

Gemäss den GOLD-Guidelines kann eine Kombination von Bronchodilatoren verschiedener pharmakologischer Klassen die Wirksamkeit verbessern und das Risiko von UAW senken im Vergleich zur Erhöhung der Dosis eines Monokomponenten-Bronchodilators. Die Standard-Erstlinientherapie im GOLD-Stadium B ist ein LAMA oder LABA. Swissmedic empfiehlt gemäss Label bei ungenügendem Ansprechen mit tief dosiertem LAMA oder LABA eine Kombinationstherapie. Gemäss aktuellen GOLD-Guidelines wird LAMA+LABA als Alternativ-Therapie in den GOLD-Stadien B bis D empfohlen oder im Stadium D als erste Wahl zusätzlich zu einem inhalativen Kortikosteroid.

Weitere in der SL gelistete LAMA/LABA-Kombinationen mit gleicher Indikation sind ANORO ELLIPTA und ULTIBRO BREEZHALER.

## **4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit**

Das BAG beurteilt die Wirtschaftlichkeit von Arzneimitteln in der Regel aufgrund des Vergleichs mit dem Preis der Referenzländer (Auslandpreisvergleich [APV]) sowie aufgrund des Vergleichs mit dem Preis und der Wirksamkeit anderer Arzneimittel (Therapeutischer Quervergleich [TQV]). Nach Artikel 71 der Verordnung vom 27. Juni 1995 über die Krankenversicherung (KVV; SR 832.102) veröffentlicht das BAG keine Informationen bezüglich des APV.

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- Ohne Limitierung.
- aufgrund des Preisvergleiches mit in der SL gelisteten LAMA/LABA-Kombinationspräparaten auf der Grundlage von Monatskosten unter Berücksichtigung der therapeutischen Äquivalenz.

Es wurde folgender TQV durchgeführt:

		Monatskosten (30d)
SPIOLTO RESPIMAT	1 Patr. mit 60 Hüben	Fr. 55.29
ANORO ELLIPTA	Inh Plv 55mcg/22mcg 30 Dosen	Fr. 52.55
ULTIBRO BREEZHALER	Inh Kaps 110mcg/50mcg 30 Stk.	Fr. 70.01
TQV-Niveau		Fr. 61.28

- Ohne Innovationszuschlag.
- Unter Berücksichtigung des Auslandpreisvergleiches gemäss Artikel 65b KVV.
- Zu folgenden Preisen:

<b>Galenische Form</b>	<b>Fabrikabgabepreis (FAP)</b>	<b>Publikumspreis (PP)</b>
1 Patr. + 1 Inhalator	Fr. 55.29	Fr. 79.85
3 x 1 Patr. + 1 Inhalator	Fr. 165.87	Fr. 206.80