



(20485) SPIRIVA RESPIMAT, Boehringer Ingelheim (Schweiz) GmbH

Neuaufnahme in Spezialitätenliste (SL) per 1. September 2016

1 Zulassung Swissmedic

SPIRIVA RESPIMAT wurde von Swissmedic per 1. Juli 2016 mit folgender Indikation zugelassen:

Spiriva Respimat ist indiziert als dauerhaft einzusetzender Bronchodilatator bei chronischer obstruktiver Lungenerkrankung (COPD).

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Tiotropium ist ein langwirksamer, spezifischer Muskarin-Rezeptor-Antagonist (LAMA). Der Wirkstoff ist mit SPIRIVA HANDIHALER bereits seit 2003 in der SL gelistet. SPIRIVA RESPIMAT wird mit dem treibgasfreien RESPIMAT Soft Mist Inhaler appliziert. Anstelle der 18µg Wirkstoff im HANDIHALER wird mit dem RESPIMAT pro Hub 2.5 µg inhaliert. Mit SPIOLTO RESPIMAT (Olodaterol/Tiotropium) wurde von der Zulassungsinhaberin bereits ein mit dem RESPIMAT appliziertes Kombinationsarzneimittel angemeldet und per 1. Mai 2016 in die SL aufgenommen.

Studie 1

TOSPIR - 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

Es handelt sich um eine grosse (N=17'135) randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte Phase III Studie zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von SPIRIVA RESPIMAT und SPIRIVA HANDIHALER. Die Wirksamkeit wurde anhand von drei Parallelgruppen mit folgenden Behandlungsschemata untersucht:

- RESPIMAT 2.5µg 1 x tgl.
- RESPIMAT 5µg 1x tgl. (= 2 Hübe zu 2.5 µg)
- HANDIHALER 18µg 1x tgl.

Die primären Endpunkte waren folgende:

1. **Mortalitätsrisiko: Noninferioritäts-Analyse versus HANDIHALER**

Death in follow-up-Analysis: 7.7% (2.5µg) vs. 7.4% (5µg) vs. 7.7% (18µg)

Death in as-treated analysis: 6.3% (2.5µg) vs. 5.7% (5µg) vs. 6.3% (18µg)

Die Obergrenzen der Konfidenzintervalle von RESPIMAT 2.5 und 5µg waren unterhalb der vordefinierten Noninferioritätsgrenze von 1.25. Noninferiorität wurde somit gezeigt.

Die Todesursachen waren vergleichbar zwischen den Parallelgruppen.

2. **Superioritätsanalyse: Risiko der ersten COPD-Exazerbation unter RESPIMAT 5µg versus HANDIHALER 18µg**

SPIRIVA RESPIMAT 5µg hat ein vergleichbares Exazerbationsrisiko wie SPIRIVA HANDIHALER (HR: 0.98, 95% CI 0.93 – 1.03). Die Differenz war nicht statistisch signifikant unterschiedlich (p=0.42). Die mediane Zeit bis zur ersten Exazerbation betrug 756 (RESPIMAT) bzw. 719 (HANDIHALER) Tage.

Es wurde eine spirometrische Substudie (1370 Patienten) durchgeführt, welche zeigte, dass RESPIMAT 5µg noninferior ist versus dem HANDIHALER bzgl. dem Talspiegel-FEV₁ (Differenz von -10ml zugunsten von HANDIHALER).

Studie 2

Bateman E. et al., Efficacy and safety of tiotropium Respimat SMI in COPD in two 1-year randomized studies.

Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2010. 5: p. 197-208

Es handelt sich um zwei identische, 1-jährige, randomisierte, Placebo-kontrollierte doppelblinde Phase III Studien. In 1'990 COPD-Patienten wurde die Sicherheit und Wirksamkeit von SPIRIVA RESPIMAT im Vergleich zu Placebo untersucht. Die Daten der einzelnen Studien wurden nach einer vordefinierten Analysenmethode gepoolt.

Drei Parallelgruppen:

- RESPIMAT 5µg 1 x tgl. (= 2 Hübe zu 2.5 µg)
- RESPIMAT 10µg 1x tgl.
- Placebo

4 co-primäre Endpunkte:

- **Talspiegel-FEV₁ in Woche 48**
Differenz von RESPIMAT 5µg vs. Placebo: 127ml (p<0.0001)
RESPIMAT 10µg war numerisch (23ml) besser als RESPIMAT 5µg (nicht signifikant)
- **St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) Score Ende Woche 48**
Differenz: -3.5 bzw. -3.8 Punkte für Respimat 5µg bzw. 10µg vs. Placebo (p<0.0001)
Eine Verminderung um 4 Einheiten wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen.
- **Mahler Transition Dyspnea Index (TDI) focal Score nach 48 Wochen**
Beide Respimat-Dosisstärken waren statistisch signifikant superior versus Placebo. Die Differenz von 1.05 bzw. 1.08 überstieg die MCID von 1.
- **COPD Exazerbationen pro Patienten-Jahr**
Die beiden Respimat-Dosierungen führten zu einem signifikant reduzierten Risiko einer COPD-Exazerbation im Vergleich zu Placebo.
(OR 0.75 für Respimat 5µg vs. Placebo und 0.74 für Respimat 10µg vs. Placebo)

Zusammenfassung der Wirksamkeit und Beurteilung durch das BAG

Es gab in der Vergangenheit Studien, die zeigten, dass unter einer Behandlung mit dem RESPIMAT mehr Todesfälle auftraten als unter Placebo. Unter einer Behandlung mit SPIRIVA HANDIHALER wurden die Todesfälle versus Placebo jedoch reduziert. Mit **Studie 1** wurde gezeigt, dass RESPIMAT und HANDIHALER bzgl. Mortalitätsrisiko vergleichbar sind. Auch das Exazerbationsrisiko ist vergleichbar. In **Studie 2** wurde mittels kombinierter Analyse aufgezeigt, dass es bei allen 4 co-primären Endpunkten (Talspiegel-FEV₁, SGRQ, TDI, Exazerbationen) statistisch signifikante Verbesserungen unter beiden Tiotropium-Dosisstärken versus Placebo gab.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Die Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen gegeben:

Sicherheit/Verträglichkeit

In der TIOSPIR Studie wurden sowohl unter RESPIMAT 5µg wie auch unter Therapie mit dem HANDIHALER bei 32.4% der Patienten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse berichtet. Major adverse cardiovascular events traten bei 3.9% (RESPIMAT) bzw. 3.6% (HANDIHALER) der Patienten auf. In Studie 2 hatten 17.2% der Patienten mindestens eine schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkung. Die Inzidenz war vergleichbar zwischen den Parallelgruppen. COPD Exazerbationen waren die am häufigsten berichteten schweren UAW: Respimat-5µg 4.9%, Respimat-10µg 6%, Placebo 5.7%. Kardiale Angina trat häufiger bei den mit Tiotropium behandelten Patienten auf als unter Placebo, während Myokardinfarkte häufiger in der Placebo-Gruppe auftraten. Es gab keine klinisch relevanten Änderungen im EKG. In der Placebogruppe traten weniger tödliche UAW auf während der Behandlungsdauer und der nachfolgenden 30-tägigen Beobachtungsphase (1.79% (5µg) vs. 2.55% (10µg) vs. 0.77% (Placebo)). Die Differenz war allerdings nur für die höhere Dosisstärke statistisch signifikant versus Placebo.

Dosisstärken/Packungsgrössen/Dosierung

Die empfohlene Tagesdosis bei COPD beträgt 5 Mikrogramm Tiotropium entsprechend der Inhalation von 2 Hüben aus dem Respimat Inhalator einmal täglich zur gleichen Tageszeit.

Es gibt Packungen mit 60 und 180 Hüben. Somit wird der Bedarf für 1 bzw. 3 Monate abgedeckt.

Medizinischer Bedarf

Therapie der Wahl für GOLD-B-Patienten ist eine Monotherapie mit einem LAMA oder LABA (langwirksame Beta-Sympathomimetica). Therapie der Wahl für die Stadien GOLD-C und GOLD-D ist ein ICS (inhalative Kortikosteroide) in Kombination mit LABA und/oder LAMA. SPIRIVA RESPIMAT ist eine zusätzliche Alternative zu bereits in der SL gelisteten LAMA bzw. LABA mit vergleichbarem Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil wie der HANDIHALER.

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 sämtlichen in der SL gelisteten LAMAs, welche in der Indikation COPD zugelassen sind, auf der Grundlage der Kosten pro 30 Tage unter Berücksichtigung der therapeutischen Äquivalenz:

	FAP
Spiriva Respimat 60 Dos (1 x tgl. 2 Hübe)	Fr. 42.62
Increase Ellipta 30 Dos (1x tgl.)	Fr. 42.45
Seebri 30 Stk (1x tgl.)	Fr. 39.87
Eklira 60 Dos (2 x tgl.)	Fr. 42.45
Spiriva 30 Stk (1x tgl.)	Fr. 52.16
TQV-Niveau	Fr. 44.23

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

Galenische Form	Fabrikabgabepreis (FAP)	Publikumspreis (PP)
Inh 2.500 mcg/Dosis 60 Dos	Fr. 40.08	Fr. 62.40
Inh 2.500 mcg/Dosis 3 x 60 Dos	Fr. 118.51	Fr. 152.45