



## **(21325) TRIXEO AEROSPHERE, AstraZeneca AG**

### **Neuaufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. Juni 2022**

#### **1 Zulassung Swissmedic**

TRIXEO AEROSPHERE wurde von Swissmedic per 24. November 2021 mit folgender Indikation zugelassen:

*„TRIXEO AEROSPHERE ist angezeigt zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit moderater bis schwerer chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), die mit einer Kombination aus einem inhalativen Kortikosteroid und einem langwirksamen Beta2-Agonisten oder einer Kombination aus einem langwirksamen Beta2-Agonisten und einem langwirksamen Muskarinrezeptor-Antagonisten nicht ausreichend eingestellt sind (zu den Wirkungen auf die Symptomkontrolle und zur Prävention von Exazerbationen siehe Abschnitt «Klinische Wirksamkeit»).“*

#### **2 Beurteilung der Wirksamkeit**

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Wirkstoffklasse, Wirkmechanismus:

TRIXEO AEROSPHERE enthält Budesonid, ein Glukokortikoid, und zwei Bronchodilatoren: den langwirksamen Muskarinrezeptor-Antagonisten Glycopyrronium (Anticholinergikum) und den langwirksamen Beta2-Adrenozeptoragonisten Formoterol.

Budesonid ist ein Glukokortikoid, das nach der Inhalation schnell (innerhalb von Stunden) und dosisabhängig eine antientzündliche Wirkung in den Atemwegen hat.

Glycopyrronium ist ein langwirksamer Muskarinrezeptor-Antagonist, der häufig als Anticholinergikum bezeichnet wird. Die hauptsächlichen Wirkorte für Anticholinergika sind die Muskarinrezeptoren der Atemwege. Es entfaltet seine pharmakologischen Wirkungen durch Hemmung des M3-Rezeptors der glatten Muskulatur in den Atemwegen und führt so zur Bronchodilatation. Der Antagonismus ist kompetitiv und reversibel. Die Unterbindung der durch Methylcholin und Acetylcholin induzierten bronchokonstriktiven Wirkungen ist dosisabhängig und hält länger als 12 Stunden an.

Formoterol ist ein selektiver Beta2-Adrenozeptoragonist, der bei Patienten mit reversibler Atemwegsobstruktion nach der Inhalation zu einer schnellen und langanhaltenden Relaxation der glatten Bronchialmuskulatur führt. Die bronchodilatatorische Wirkung ist dosisabhängig, wobei die Wirkung innerhalb von 1-3 Minuten nach der Inhalation eintritt. Die Wirkung hält nach einer Einzeldosis mindestens 12 Stunden lang an.

Beschreibung der Indikation und kurz der bisher in dieser Indikation eingesetzten Therapien:

Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) ist charakterisiert durch eine persistierende und üblicherweise progrediente Atemwegsobstruktion. Die COPD ist assoziiert mit einer gesteigerten Ent-

Bundesamt für Gesundheit BAG

Schwarzenburgstrasse 157, 3003 Bern  
Postadresse: 3003 Bern  
Tel. +41 58 462 90 35

<https://www.bag.admin.ch>



zündungsreaktion in den Atemwegen, die durch die langjährige Inhalation von Partikeln und Gasen ausgelöst wird. Exazerbationen und Komorbiditäten können den Schweregrad der Erkrankung mitbestimmen.

Die Diagnose COPD ist bei allen Patienten mit Husten, Auswurf, Atemnot und/oder Vorhandensein genuiner Risikofaktoren und/oder einer Expositionsanamnese in Erwägung zu ziehen. Die Diagnose wird durch den Nachweis einer nicht vollständig reversiblen Atemwegsobstruktion gesichert.

Die mit Abstand häufigste Ursache von COPD ist Zigarettenrauchen. Aber auch Nichtraucher können erkranken, z.B. aufgrund von Staub und Schadstoffen bei der Arbeit in Landwirtschaft und Industrie.

Zur Behandlung der COPD sind in der Schweiz neben diversen Monopräparaten bereits verschiedene Fixkombinationspräparate zugelassen.

### Studie 1

**Rabe KF, et al. Triple inhaled therapy at two glucocorticoid doses in moderate-to-very-severe COPD. *New England Journal of Medicine* 383.1 (2020): 35-48.**

Es handelt sich um eine randomisierte, doppel-blinde Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit der Dreifachtherapie Budesonid/Glycopyrronium/Formoterol bei Patienten mit moderater bis sehr schwerer COPD und mindestens einer moderaten oder schwereren Exazerbation im letzten Jahr vor Studieneinschluss.

Die Patienten wurden auf folgende Studienarme im Verhältnis 1:1:1:1 randomisiert:

- Die 320-µg-Budesonid-Dreifachtherapie-Gruppe erhielt zweimal täglich 320 µg Budesonid, 18 µg Glycopyrrolat und 9.6 µg Formoterolfumarat (n=2157 Patienten).
- Die 160-µg-Budesonid-Dreifachtherapie-Gruppe erhielt zweimal täglich 160 µg Budesonid, 18 µg Glycopyrrolat und 9.6 µg Formoterolfumarat (n=2137 Patienten).
- Die Glycopyrrolat-Formoterol-Gruppe erhielt zweimal täglich 18 µg Glycopyrrolat und 9.6 µg Formoterolfumarat (n=2143 Patienten).
- Die Budesonid-Formoterol-Gruppe erhielt zweimal täglich 320 µg Budesonid und 9.6 µg Formoterolfumarat (n=2151 Patienten).

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Exazerbationen, Anamnese (1 oder  $\geq 2$  moderate oder schwere Exazerbationen), FEV<sub>1</sub> nach Bronchodilatation (25 bis  $<50\%$  oder 50 bis  $<65\%$  des Normalwerts), Eosinophilenzahl im Blut ( $< 150$  oder  $\geq 150$  Zellen pro Kubikmillimeter) und Land.

Relevante Einschlusskriterien:

- Alter  $\geq 40$  bis 80 Jahre
- Symptomatische COPD: CAT (COPD Assessment Test)  $\geq 10$  Punkte auf einer Skala von 0 bis 40 (höhere Punktzahlen weisen auf mehr Symptome hin, die minimale klinische wichtige Differenz beträgt 2 Punkte)
- Zum Zeitpunkt des Screenings bereits mit  $\geq 2$  inhalativen Erhaltungstherapien behandelt
- Ein Postbronchodilatator-Verhältnis des forcierten Ausatemungsvolumens in 1 Sekunde (FEV<sub>1</sub>) zur forcierten Vitalkapazität von weniger als 0.7
- Postbronchodilatatorisches FEV<sub>1</sub> von 25 bis 65% des vorhergesagten Normalwerts
- Rauchhistorie von  $\geq 10$  Packungsjahren
- Dokumentierte Vorgeschichte von mindestens einer moderaten oder schweren COPD-Exazerbation (wenn FEV<sub>1</sub>  $< 50\%$  des Normalwerts war) oder mindestens zwei moderaten oder mindestens einer schweren COPD-Exazerbation (wenn FEV<sub>1</sub>  $\geq 50\%$  des Normalwerts war) im Jahr vor dem Screening

Relevante Ausschlusskriterien:

- Aktuelle Asthmadignose (inkl. in den letzten 5 bis 10 Jahren)

Primärer Endpunkt:

Der primäre Endpunkt war die jährliche Rate (die geschätzte mittlere Anzahl pro Patient und Jahr) von moderaten oder schweren COPD-Exazerbationen, wie sie in der modifizierten Intention-To-Treat-Population unter ausschliesslicher Verwendung von On-Treatment-Daten analysiert wurde.

Als moderate Exazerbationen wurden solche definiert, die zu einer Behandlung mit systemischen Glukokortikoiden, Antibiotika oder beidem für mindestens 3 Tage führte; schwere Exazerbationen wurden definiert als solche, die zum Krankenhausaufenthalt oder Tod führten.

Resultate:

Die modellgeschätzten jährlichen Raten moderater oder schwerer Exazerbationen betragen 1.08 in der 320-µg-Budesonid-Dreifachtherapie-Gruppe, 1.07 in der 160-µg-Budesonid-Dreifachtherapie-Gruppe, 1.42 in der Glycopyrrolat-Formoterol-Gruppe und 1.24 in der Budesonid-Formoterol-Gruppe.

Die jährliche Rate der moderaten oder schweren Exazerbationen war unter der Dreifachtherapie mit 320 µg Budesonid signifikant niedriger als mit Glycopyrrolat-Formoterol (24% niedriger: Rate Ratio, 0.76; 95% CI, 0.69 bis 0.83;  $p < 0.001$ ).

Die jährliche Rate der moderaten oder schweren Exazerbationen war unter der Dreifachtherapie mit 320 µg Budesonid signifikant niedriger als mit Budesonid-Formoterol (13% niedriger: Rate Ratio, 0.87; 95% CI, 0.79 bis 0.95;  $p = 0.003$ ).

Relevante sekundäre Endpunkte:

- Zeit bis zur ersten moderaten oder schwerwiegenden COPD Exazerbation über 52 Wochen Behandlung
- Modellgeschätzte jährlichen Raten der schweren Exazerbationen
- Gesamtmortalität über 52 Wochen Behandlung

Resultate:

- Die 320-µg-Budesonid-Dreifachtherapie verlängerte signifikant die Zeit bis zur ersten moderaten oder schweren Exazerbation im Vergleich zu den beiden dualen Therapien (320-µg-Budesonid-Dreifachtherapie vs. Glycopyrrolat-Formoterol: Hazard Ratio, 0.88; 95% CI, 0.81–0.96; 320-µg-Budesonid-Dreifachtherapie vs. Budesonid-Formoterol: Hazard Ratio, 0.89; 95% CI, 0.81–0.97).
- Die modellgeschätzten jährlichen Raten der schweren Exazerbationen waren 0.13 in der 320-µg-Budesonid-Dreifachtherapie-Gruppe, 0.14 in der 160-µg-Budesonid-Dreifachtherapie-Gruppe, 0.15 in der Glycopyrrolat-Formoterol-Gruppe und 0.16 in der Budesonid-Formoterol-Gruppe. Das Verhältnis der Raten von schweren Exazerbationen über 52 Wochen in der 320-µg-Budesonid-Dreifachtherapie-Gruppe war 16% niedriger als in der Glycopyrrolat-Formoterol-Gruppe (0.84; 95% CI, 0.69–1.03;  $p = 0.09$ ) und 20% niedriger als in der Budesonid-Formoterol-Gruppe (0.80; 95% CI, 0.66–0.97;  $p = 0.02$ ).
- Die Gesamtmortalität war in der 320-µg-Budesonid-Dreifachtherapie-Gruppe 46% niedriger als in der Glycopyrrolat-Formoterol-Gruppe (28 vs. 49 Todesfälle; Hazard Ratio, 0.54; 95% CI, 0.34–0.87) und 22% niedriger als in der Budesonid-Formoterol-Gruppe (28 vs. 34 Todesfälle; Hazard Ratio, 0.78; 95% CI, 0.47–1.30).

## Studie 2

**Ferguson GT, et al. Triple therapy with budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate with co-suspension delivery technology versus dual therapies in chronic obstructive pulmonary disease (KRONOS): a double-blind, parallel-group, multicentre, phase 3 randomised controlled trial. The Lancet Respiratory Medicine 6.10 (2018): 747-758.**

Es handelt sich um eine 24-wöchige, randomisierte, doppelblinde, multizentrische Parallelgruppenstudie, die den Nutzen von Trixeo pMDI (Budesonid/Glycopyrronium/Formoterol; 320 µg/14.4 µg/10 µg) im Vergleich zu GLY/FOR pMDI (Glycopyrronium/Formoterol; 14.4 µg/10 µg), BUD/FOR pMDI (Budesonid/Formoterol; 320 µg/10 µg) und BUD/FOR Turbuhaler (TBH) auf die Lungenfunktion bei Patienten mit moderater bis sehr schwerer COPD analysierte.

Es wurden 1899 Patienten in die Studie eingeschlossen. Die Patienten wurden im Verhältnis 2:2:1:1 randomisiert:

- BGF MDI: BUD/GLY/FOR pMDI: BUD/GLY/FOR (ICS/LAMA/LABA) 320/18/9.6 µg (BGF320), n=639
- GFF MDI: GLY/FOR pMDI: GLY/FOR (LAMA/LABA) 18/9.6 µg (GFF), n=627
- BFF MDI: BUD/FOR pMDI: BUD/FOR (ICS/LABA) 320/9.6 µg (BFF), n=315
- BUD FORM DPI: BUD/FOR TBH: Open-label BUD/FOR (ICS/LABA) 400/12 µg; Symbicort Turbuhaler (TBH; DPI) (BFF), n=318

Alle Behandlungen wurden als zwei Inhalationen zweimal täglich über 24 Wochen verabreicht. Die Randomisierung wurde stratifiziert nach Reversibilität auf Salbutamolsulfat (ja/nein), Land und Schweregrad der Erkrankung (prozentualer Vorhersagewert nach Bronchodilatator FEV<sub>1</sub> ≥ 50% oder < 50%).

Relevante Einschlusskriterien:

- Alter ≥ 40 bis 80 Jahre
- Aktueller oder ehemaliger Raucher (mit einer Raucherhistorie von ≥ 10 Packungsjahren)
- Eine nachgewiesene klinische Vorgeschichte von COPD
- Eine moderate bis sehr schwere COPD, definiert durch einen Postbronchodilatator FEV<sub>1</sub> von weniger als 80% und 25% oder mehr, entsprechend den Sollwerten unter Verwendung der National Health and Nutrition Examination Survey III reference equations
- Die Patienten waren symptomatisch (COPD Assessment Testwert ≥ 10) trotz zwei oder mehreren inhalativen Erhaltungstherapien mindestens 6 Wochen vor der Untersuchung

Relevante Ausschlusskriterien:

- Eine aktuelle Asthmad Diagnose oder die Diagnose einer anderen Atemwegserkrankung als COPD, die nach Ansicht des Prüfers die Ergebnisse beeinflussen könnte
- Akute Verschlechterung der COPD, wobei eine Behandlung mit oralen Kortikosteroiden oder Antibiotika weniger als 6 Wochen vor dem Screening erforderlich war mit weniger als 4 Wochen Washout von Kortikosteroiden oder Antibiotika vor der Visite 1, oder während dem Screening
- Patienten, die innerhalb von 3 Monaten vor oder während dem Screening wegen COPD im Krankenhaus waren
- Nichterfüllung der Kriterien für die Akzeptanz und Wiederholbarkeit der Spirometrie
- Änderung des Raucherstatus innerhalb von 6 Wochen vor oder während dem Screening und die Notwendigkeit einer Langzeit-Sauerstofftherapie (> 15 h/Tag)

Primärer Endpunkt:

Der primäre Endpunkt war die FEV<sub>1</sub> area under the curve von 0 bis 4 h (AUC<sub>0-4</sub>) über 24 Wochen (BGF MDI vs. BFF MDI und BGF MDI vs. BUD/FORM DPI) und die Veränderung des morgendlichen trough FEV<sub>1</sub> vor der Dosis über 24 Wochen (BGF MDI gegenüber GFF MDI und BFF MDI gegenüber BUD/FORM DPI [Non-Inferiority]).

Resultate:

Über 24 Wochen verbesserte BGF MDI signifikant die FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-4</sub> gegenüber BFF MDI (least squares mean [LSM] Differenz 104 ml; 95% CI, 77 bis 131; p<0.0001) und BUD/FORM DPI (91 ml, 64 bis 117; p<0.0001). Die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert von trough FEV<sub>1</sub> vor der morgendlichen Dosis über 24 Wochen wurde signifikant verbessert durch BGF MDI gegenüber GFF MDI (22 ml, 4 bis 39; p=0.0139) und BFF MDI (74 ml, 52 bis 95; p<0.0001).

Sekundäre Endpunkte:

- Veränderung des morgendlichen trough FEV<sub>1</sub> vor der Dosis gegenüber dem Ausgangswert (BGF MDI vs. BFF MDI)
- Veränderung des FEV<sub>1</sub>-Spitzenwertes gegenüber dem Ausgangswert innerhalb von 4 Stunden nach der Verabreichung
- Rate der moderaten oder schweren COPD-Exazerbationen
- Veränderung des täglichen Bedarfs an Notfallmedikamenten gegenüber dem Ausgangswert
- Veränderung des SGRQ-Gesamtscores gegenüber dem Ausgangswert

- Zeit bis zur klinisch bedeutsamen Verschlechterung (BGF MDI vs. GFF MDI, vs. BFF MDI und vs. BUD/FORM DPI), jeweils über 24 Wochen, und Zeit bis zum Einsetzen der Wirkung an Tag 1 (der erste Zeitpunkt nach der Verabreichung, an dem die mittlere Veränderung des FEV<sub>1</sub> gegenüber dem Ausgangswert 100 ml überstieg)

#### Resultate:

- Patienten in der BGF-MDI-Gruppe hatten eine signifikant verbesserte FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-4</sub> in Woche 24 im Vergleich zu Patienten, die BFF MDI erhielten (LSM Differenz 116 ml, 95% CI, 80 bis 152; p<0.0001); gegenüber GFF MDI gab es keine signifikante Verbesserung der Veränderung gegenüber dem morgendlichen FEV<sub>1</sub>-Wert vor der Dosis in Woche 24 (13 ml, -9 bis 36; p=0.2375).
- BGF MDI erhöhte signifikant die Spitzenwertveränderung von FEV<sub>1</sub> gegenüber dem Ausgangswert über 24 Wochen gegenüber BFF MDI (LSM Differenz: 105 ml, 95% CI, 78 bis 133; p<0.0001), aber nicht gegenüber GFF MDI.
- Die modellgeschätzten Raten der moderaten oder schweren Exazerbationen betrug 0.46 pro Jahr für BGF MDI, 0.95 pro Jahr für GFF MDI, 0.56 pro Jahr für BFF MDI und 0.55 pro Jahr für BUD/FORM DPI.
- Die Rate der moderaten oder schweren Exazerbationen war signifikant niedriger während der Behandlung mit BGF MDI gegenüber GFF MDI.
- BGF MDI verbesserte den TDI-Focal-Score signifikant gegenüber BUD/FORM DPI, aber nicht gegenüber GFF MDI und BFF MDI, und erbrachte nominell eine signifikante Verbesserung der Veränderung des RS-Total-Wertes gegenüber dem über 24 Wochen gegenüber GFF MDI, aber nicht gegenüber BFF MDI oder BUD/FORM DPI.
- BGF MDI führte auch zu nominell signifikanten Verbesserungen des SGRQ-Gesamtscores über 24 Wochen gegenüber GFF MDI, aber nicht gegenüber BFF MDI oder BUD/FORM DPI.
- Die Zeit bis zur klinisch bedeutsamen Verschlechterung wurde durch BGF MDI im Vergleich zu BFF MDI und BUD/FORM DPI nominell signifikant verkürzt, aber es gab keinen Unterschied zu GFF MDI.

#### Sicherheit / Verträglichkeit

##### Fachinformation:

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils gemäss Fachinformation

*Das Sicherheitsprofil ist durch Klasseneffekte von Kortikosteroiden, Anticholinergika und Beta2-Adrenozeptoragonisten charakterisiert, die mit den einzelnen Bestandteilen der Kombination in Zusammenhang stehen. Die häufigsten Nebenwirkungen, die bei Patienten, die dieses Arzneimittel erhielten, gemeldet wurden, waren Pneumonie (4,6 %), Kopfschmerzen (2,7 %) und Harnwegsinfektionen (2,7 %).*

[...]

*Beschreibung spezifischer unerwünschter Wirkungen und Zusatzinformationen*

##### *Pneumonie*

*KRONOS war eine 24-wöchige Studie mit insgesamt 1.896 Patienten mit moderater bis sehr schwerer COPD (mittlere post-bronchodilatatorische FEV<sub>1</sub> beim Screening 50 % des vorhergesagten Werts, Standardabweichung [SD] 14 %), von denen 26 % im Jahr vor Eintritt in die Studie eine COPD-Exazerbation erfahren hatten. Die Inzidenz der bis Woche 24 gemeldeten Pneumonie-Ereignisse betrug 1,9 % (12 Patienten) für TRIEXO AEROSPHERE (n=639), 1,6 % (10 Patienten) für Formoterolfumarat-Dihydrat/Glycopyrronium (FOR/GLY) MDI (metered dose inhaler, Dosieraerosol) 5/7,2 µg (n=625), 1,9 % (6 Patienten) für Formoterolfumarat-Dihydrat/Budesonid (FOR/BUD) MDI 5/160 µg (n=314) und 1,3 % (4 Patienten) für offenes Formoterolfumarat-Dihydrat/Budesonid Turbohaler (FOR/BUD) TBH 6/200 µg (n=318).*

*ETHOS war eine 52-wöchige Studie mit insgesamt 8.529 Patienten (in der Sicherheitspopulation) mit moderater bis sehr schwerer COPD und moderaten bis schweren Exazerbationen innerhalb der vorhergehenden 12 Monate (mittlere post-bronchodilatatorische FEV<sub>1</sub> beim Screening 43 % des vorhergesagten Werts, SD 10 %) in der Anamnese. Die Inzidenz der bestätigten Pneumonien betrug 4,2 % (90 Patienten) für TRIEXO AEROSPHERE (n=2.144), 3,5 % (75 Patienten) für Formoterolfumarat-Dihydrat/Glycopyrronium/Budesonid (FOR/GLY/BUD) MDI 5/7,2/80 µg (n=2.124), 2,3 % (48 Teilnehmer) für FOR/GLY MDI 5/7,2 µg (n=2.125) und 4,5 % (96 Teilnehmer) für FOR/BUD MDI 5/160 µg (n=2.136). In ETHOS traten während der Behandlungsphase der Studie fünf tödliche Pneumonie-Fälle auf (zwei unter FOR/GLY/BUD MDI 5/7,2/80; drei unter FOR/GLY MDI und keiner unter TRIEXO AEROSPHERE).*

## **Medizinische Leitlinien**

### Global Strategy For Prevention, Diagnosis And Management Of COPD: 2022 Report

*Triple inhaled therapy of LABA/LAMA/ICS improves lung function, symptoms and health status, and reduces exacerbations, compared to LABA/ICS, LABA/LAMA or LAMA monotherapy (Evidence A). Recent data suggest a beneficial effect versus fixed-dose LABA/LAMA combinations on mortality in symptomatic COPD patients with a history of frequent and/or severe exacerbations.*

### Lungenliga.ch – COPD Pocket Guide Januar 2021

Die Kombination von LAMA + LABA + ICS wird bei ungenügender Wirkung von LAMA + LABA oder LAMA oder LABA + ICS bei Patienten mit häufigen Exazerbationen und vielen Symptomen empfohlen.

### NICE Guidelines (July 2019)

#### *Recommendations*

*In July 2019, we reviewed the evidence and made new recommendations on:*

*inhaled triple therapy for stable COPD*

*1.2.14 Before starting LAMA+LABA+ICS, conduct a clinical review to ensure that:*

- the person's non-pharmacological COPD management is optimised and they have used or been offered treatment for tobacco dependence if they smoke*
- acute episodes of worsening symptoms are caused by COPD exacerbations and not by another physical or mental health condition*
- the person's day-to-day symptoms that are adversely impacting their quality of life are caused by COPD and not by another physical or mental health condition. [2019]*

*1.2.15 For people with COPD who are taking LABA+ICS, offer LAMA+LABA+ICS if:*

- their day-to-day symptoms continue to adversely impact their quality of life or*
- they have a severe exacerbation (requiring hospitalisation) or*
- they have 2 moderate exacerbations within a year. [2019]*

*1.2.16 For people with COPD who are taking LAMA+LABA, consider LAMA+LABA+ICS if:*

- they have a severe exacerbation (requiring hospitalisation) or*
- they have 2 moderate exacerbations within a year. [2019]*

*1.2.17 For people with COPD who are taking LAMA+LABA and whose day-to-day symptoms adversely impact their quality of life:*

- consider a trial of LAMA+LABA+ICS, lasting for 3 months only*
- after 3 months, conduct a clinical review to establish whether or not LAMA+LABA+ICS has improved their symptoms:*
  - if symptoms have not improved, stop LAMA+LABA+ICS and switch back to LAMA+LABA*
  - if symptoms have improved, continue with LAMA+LABA+ICS. [2019]*

*1.2.18 Document the reason for continuing ICS use in clinical records and review at least annually. [2019]*

*1.2.19 Base the choice of drugs and inhalers on:*

- how much they improve symptoms*
- the person's preferences and ability to use the inhalers*
- the drugs' potential to reduce exacerbations*
- their side effects*
- their cost.*

*Minimise the number of inhalers and the number of different types of inhaler used by each person as far as possible. [2018]*

*1.2.20 When prescribing long-acting drugs, ensure people receive inhalers they have been trained to use (for example, by specifying the brand and inhaler in prescriptions). [2018]*

## **Vergleich der Wirksamkeit mit anderen Arzneimitteln**

In den zwei eingereichten Studien wurde TRIEXO AEROSPHERE gegenüber wirkstoffgleichen Zweifachtherapien verglichen. Das Sicherheitsprofil war vergleichbar. In den Studien wurden die vorgegebenen primären Endpunkte erreicht.

Es gibt keine direkten Head-to-Head Daten gegenüber anderen zugelassenen fixen Dreifachkombinationen. Jedoch zeigte eine Metaanalyse die Effektivität und Sicherheit von TRIXEO AEROSPHERE gegenüber anderen systemischen Triple Kombinationen.

Bourdin A, Molinari N, Ferguson GT, et al. Efficacy and Safety of Budesonide/Glycopyrronium/Formoterol Fumarate versus Other Triple Combinations in COPD: A Systematic Literature Review and Network Meta-analysis. *Adv Ther.* 2021;38(6):3089-3112. doi:10.1007/s12325-021-01703-z

*The clinical efficacy, safety and tolerability of budesonide/glycopyrronium bromide/formoterol fumarate (BUD/GLY/FOR), delivered via metered dose Aerosphere inhaler, was compared with other triple ICS/LAMA/LABA therapies (in available open or fixed-dose combinations) over 52 weeks in patients with moderate-to-very-severe COPD*

*BUD/GLY/FOR 320/18/9.6 µg showed comparable efficacy versus other ICS/LAMA/LABA open or fixed-dose combination therapies in terms of reducing exacerbation rates and improving lung function, symptoms and health-related quality of life in patients with moderate-to-very severe COPD, in line with previously published meta-analysis results of triple combinations in COPD*

*The safety and tolerability profile of BUD/GLY/FOR 320/18/9.6 µg was also comparable to other triple combination therapies*

### **Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit**

In der ETHOS Studie konnte gezeigt werden, dass mit TRIXEO AEROSPHERE über 52 Wochen eine statistisch signifikante Reduktion der Rate moderater oder schwerer Exazerbationen verglichen mit den Zweifachkombinationen erreicht wird.

In der KRONOS Studie konnte gezeigt werden, dass mit TRIXEO AEROSPHERE nach einer Behandlungsdauer von 24 Wochen eine Verbesserung des FEV<sub>1</sub>-Wertes (Lungenfunktion) im Vergleich zu den Zweifachkombinationen erreicht wird.

### **3 Beurteilung der Zweckmässigkeit**

Das Kriterium der Zweckmässigkeit ist aus den folgenden Gründen erfüllt:

#### **Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen**

Die empfohlene und maximale Dosis beträgt 2 Sprühstösse 2-mal täglich (2 Sprühstösse am Morgen und 2 Sprühstösse am Abend).

Jeder Sprühstoss (über das Mundstück abgegebene Dosis) enthält 5 µg Formoterolfumarat-Dihydrat, 9 µg Glycopyrroniumbromid (entsprechend 7.2 µg Glycopyrronium) und 160 µg Budesonid.

Dies entspricht einer gemessenen Menge von 5.8 µg Formoterolfumarat-Dihydrat, 10.4 µg Glycopyrroniumbromid (entsprechend 8.2 µg Glycopyrronium) und 182 µg Budesonid.

TRIXEO AEROSPHERE 5/7.2/160 µg, 1 Inhalator mit 120 Sprühstössen reicht aus für 30 Tage.

TRIXEO AEROSPHERE 5/7.2/160 µg, 3 Inhalatoren mit 360 Sprühstössen reicht aus für 90 Tage.

#### **Beurteilung ausländischer Zulassungsbehörden**

##### **EMA**

*Trixeo Aerosphere improved lung function in patients with moderate to severe COPD, and reduced disease exacerbations. The safety profile of Trixeo Aerosphere is considered similar to that of medicines containing combinations of a corticosteroid, beta-2 agonist and antimuscarinic. The European Medicines Agency therefore decided that Trixeo Aerosphere's benefits are greater than its risks and it can be authorised for use in the EU.*

##### **FDA**

*To address the CR deficiencies and provide substantial evidence of efficacy and the contribution of the ICS and LAMA monocomponents, the Applicant submitted the results from a second phase 3, 52 week, randomized, placebo-controlled trial (Trial 05) with the primary objective of assessing the effect of BGF compared to GFF and BFF on exacerbation.*

Results from Trial 05, with additional support for the previously reviewed Trial 06, taken together represent substantial evidence of efficacy and the contribution of the relevant monocomponents to the triple combination. The deficiencies outlined in the CR letter have been sufficiently addressed to warrant Approval of BGF for the maintenance treatment of COPD.

Regarding safety, assessment of BGF safety focused on Trial 05, with supporting evidence from Trial 06 and its safety extension Trial 08. No large imbalances in terms of deaths, serious adverse events (SAE), adverse events (AE) leading to discontinuation, or common AEs were observed when comparing BGF to the active comparators. Observed events were generally consistent with drugs of the same classes. No safety concerns precluding Approval were identified. In summary, results from BGF Trial 05 adequately addressed the deficiencies that resulted in the initial CR action and the overall BGF development program has provided substantial evidence of efficacy and safety. The overall risk-benefit assessment support approval of BGF. The recommendation is Approval.

## **Beurteilung ausländischer Institute**

### **SMC** (8. Februar 2021)

*Indication under review: maintenance treatment in adult patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD) who are not adequately treated by a combination of an inhaled corticosteroid and a long-acting beta2-agonist or combination of a long-acting beta2-agonist and a long-acting muscarinic antagonist.*

*SMC restriction: in patients with severe COPD (forced expiratory volume in one second [FEV1] less than 50% predicted normal).*

*Formoterol fumarate dihydrate / glycopyrronium / budesonide (Trixeo® Aerosphere) offers an additional treatment choice of long-acting beta2-agonist (LABA), long-acting muscarinic antagonist (LAMA) and inhaled corticosteroid (ICS) in a single inhaler.*

### **NCPE** (30. April 2021)

*Trixeo Aerosphere® is indicated as a maintenance treatment in adult patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD) who are not adequately treated by a combination of an inhaled corticosteroid and a long-acting beta2-agonist or combination of a long-acting beta2-agonist and a long-acting muscarinic antagonist.*

### **HAS** (10. März 2021)

*Les recommandations de la Commission concernant le bon usage de cette spécialité se font dans un contexte où il existe un mésusage connu des triples associations libres, ainsi que des doubles associations fixes inhalées contenant des corticoïdes, à des stades qui relèveraient plutôt d'une monothérapie ou d'une bithérapie par bronchodilatateur(s) de longue durée d'action. Il n'y a pas lieu de prescrire une triple association lorsqu'une monothérapie est suffisante et pertinente d'une part, et d'autre part les recommandations préconisent l'association d'un LABA/LAMA ou une association CSI/LABA en fonction du profil dyspnéique ou exacerbateur des patients relevant d'une bithérapie.*

*La Commission souligne que la prescription de TRIXEO AEROSPHERE à ce stade de la maladie implique une évaluation clinique et fonctionnelle respiratoire permettant de cibler la population de patients recommandée (diagnostic certain) au regard de données des études disponibles. Cette prescription tiendra compte de plus du fait que ce médicament propose d'emblée une forte dose de CSI et ne permet pas d'ajustement de dose.*

*En conséquence, la Commission recommande que la prescription initiale de TRIXEO AEROSPHERE soit réservée aux médecins pneumologues.*

### **TLV** (25. März 2021)

Das TLV hält Trimbrow für einen relevanten Vergleichspartner von Trixeo Aerosphere. Beide Dreifach-Kombinationspräparate enthalten die gleichen Stoffklassen (ICS/LABA/LAMA) und haben die gleiche Darreichungsform.

Das TLV ist der Ansicht, dass die klinische Wirkung von Trixeo Aerosphere und Trimbrow vergleichbar ist, da es sich bei beiden Präparaten um Dreifachkombinationen handelt, die die gleichen bekannten Stoffklassen in äquivalenten Dosen enthalten. Vor diesem Hintergrund ist der Ausgangspunkt für die

gesundheitsökonomische Bewertung durch das TLV ein Kostenvergleich zwischen Trixeo Aerosphere und Trimbaw.

Der Kostenvergleich von TLV zeigt, dass die pharmazeutischen Kosten von Trixeo Aerosphere die gleichen sind wie die von Trimbaw.

Insgesamt ist das TLV der Auffassung, dass die Kosten für den Nutzen von Trixeo Aerosphere angemessen sind und auch sonst die Kriterien des § 15 des Leistungsgesetzes erfüllt sind. Dem Antrag sollte daher stattgegeben werden.

#### **INESSS (Oktober 2019)**

##### *Conclusion*

*En conclusion, cette démarche aura permis de connaître l'appréciation d'une diversité d'utilisateurs à l'égard de six produits de connaissances de l'INESSS publiés au cours de l'année 2018-2019. L'analyse révèle que les répondants accordent une grande importance aux produits ciblés. Au-delà des considérations de pertinence et de satisfaction, les répondants déclarent utiliser les produits de connaissances en contexte réel de pratique, et ce, de diverses manières. Les résultats témoignent également d'une volonté réelle des répondants de les utiliser dans le futur. Malgré les limites inhérentes d'une telle démarche d'analyse, ces résultats positifs soutiennent la poursuite de la mission d'excellence de l'INESSS.*

#### **Medizinischer Bedarf**

TRIXEO AEROSPHERE konnte in zwei Phase-III-Studien zeigen, dass es unter anderem die Exazerbationen signifikant reduziert im Vergleich zu den Zweifachtherapien. Jedoch fehlen Head-to-Head Daten zu anderen fixen Dreifachtherapien. Es werden bereits andere Dreifachtherapien vergütet. TRIXEO AEROSPHERE ist eine weitere Therapiealternative. Ebenfalls sollte beachtet werden, dass eine inhalative Kortikosteroid-Therapie nur bei speziellen Patientengruppen indiziert ist.

#### **Beurteilung der Zweckmässigkeit**

Die erforderlichen Packungen und Dosisstärken sind vorhanden. Das BAG ist bereit zunächst nur die kleine Packung mit 1 Inhalator in die SL aufzunehmen. TRIXEO AEROSPHERE stellt eine weitere Therapiealternative dar neben den bereits vorhandenen fixen Dreifachkombinationen.

#### **4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit**

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- mit einer Limitierung:  
*„Für Patienten mit moderater COPD nach  $\geq 1$  moderaten Exazerbation pro Jahr trotz einer mindestens 3 Monate dauernder optimierter Therapie unter LABA/LAMA mit Eosinophilenzellzahl im Blut  $\geq 100$  Zellen/ $\mu$ l, welche nicht ausreichend eingestellt sind  
oder  
für Patienten mit moderater bis schwerer COPD nach  $\geq 2$  moderaten Exazerbationen pro Jahr oder  $\geq 1$  Exazerbation pro Jahr, welche zu einer Hospitalisation geführt hat trotz einer mindestens 3 Monaten dauernden optimierter Therapie unter ICS/LABA oder LABA/LAMA (für LABA/LAMA mit Eosinophilenzellzahl im Blut  $\geq 100$  Zellen/ $\mu$ l), welche nicht ausreichend eingestellt sind  
oder  
für Patienten mit COPD, welche bereits mit einer Dreifach-Kombination bestehend aus LABA, ICS und LAMA mit einem oder mehreren Inhalatoren therapiert werden.“,*
- mit folgenden Auflagen:  
Bis spätestens zum 10. April 2023 ist beim BAG ein Antrag um Aufnahme der Packung 3 Inhalatoren mit je 120 Sprühstößen, 5/7.2/160  $\mu$ g einzureichen. Die Aufnahme soll bis 1. Juni 2023 verfügt werden können. Wird diese Auflage nicht erfüllt, wird TRIXEO AEROSPHERE aus der SL gestrichen.
- aufgrund des folgenden therapeutischen Quervergleichs (TQV) für TRIXEO AEROSPHERE 1 Inhalator mit 120 Sprühstößen, 5/7.2/160  $\mu$ g:

Präparat (Wirkstoff)	Packungsgrösse / Dosisstärke	FAP	Dosierung	TTK [Fr.]
TRELEGY ELLIPTA (Fluticasonfuroat, Umeclidinium, Vilanterol)	30 Einzeldosen, 92/55/22 µg	68.44	1x täglich	2.28
TRIMBOW (Beclometasondipropionat, Formoterol, Glycopyrronium)	120 Aerosolstösse, 87/5/9 µg	62.32	4x täglich	2.08
			TQV-Niveau	2.18
			TQV-Preis (FAP)	65.38

- ohne Innovationszuschlag,
- unter Berücksichtigung des von der Zulassungsinhaberin eingereichten Auslandpreisvergleichs (APV) mit Datum vom 14. April 2022, Preisen aus allen 9 Referenzländern (A, B, D, DK, F, FI, NL, S, UK) und Wechselkursen zu Fr. 1.08/Euro, Fr. 1.26/GBP, Fr. 0.1454/DKK und Fr. 0.1066/SEK. Daraus resultiert folgender Preis:

	APV (FAP)
1 Inhalator mit 120 Sprühstössen, 5/7.2/160 µg	Fr. 57.80

- APV und TQV werden je hälftig gewichtet,
- zu Preisen von:

	FAP	PP
1 Inhalator mit 120 Sprühstössen, 5/7.2/160 µg	Fr. 61.59	Fr. 87.10