

Nämnden för bedömning av
läkemedelsinformation, LIF
Box 17698
118 92 Stockholm

Boehringer Ingelheim AB
Medicinska avdelningen

2020-04-20

Yttrande i ärende NBL1072/20

Boehringer Ingelheim AB har mottagit anmärkningen NBL1072/20 daterad 2020-04-02 från NBL.

Sammanfattning av vårt yttrande:

Vi anser att det finns stöd för de två påståenden som IGN anmärkt på. Det första påståendet "Dimmolnet från Respimatinhalatorn underlättar inhaleringen för KOL- patienter" refererar till inhalatorns egenskaper. Respimatinhalatorn är en medicinteknisk produkt. Det andra påståendet "Dimmolnet med Spiolto (tiotropium + olodaterol) underlättar andningen för KOL-patienter" refererar till läkemedlet Spioltos egenskaper. Vi visar nedan utförlig dokumentation för de egenskaper som vi tagit upp för Respimatinhalatorn respektive för Spiolto i de två påståendena. Boehringer Ingelheim AB anser att de båda påståendena är korrekta och vederhäftiga varför vi tillbakavisar anmärkningen från NBL (IGN).

Erika Petersson

Telefon 08 721 21 53
Telefax 08 710 98 84
E-post erika.petersson@
boehringer-ingelheim.com

Box 92008
117 94 Stockholm
Besöksadress Hammarby Allé 29
Telefon 08-721 21 00
Telefax 08-710 98 84
www.boehringer-ingelheim.se

IGN har hänskjutit ett initiativärende (IGN 200) gällande ett pliktexemplar på en banner med Spiolto Respimat. IGN anmärkte på texten på sid 2 ("Dimmolnet från Respimatinhalatorn underlättar inhaleringen för KOL-patienter") samt sid 3 i bannern ("Dimmolnet med Spiolto (tiotropium + olodaterol) underlättar andningen för KOL-patienter") som man ansåg strider mot artikel 2 och artikel 4 i LER. Påståendet uppfattades som en antydning att det dimmoln som skapas av inhalatorn har egenskaper som i sig underlättar andningen för KOL-patienter, och att det därigenom antyds, utan att det kan styrkas att läkemedlet har en speciell egenskap.

Vi skulle inledningsvis kort vilja beskriva hur Respimatinhalatorn fungerar eftersom det är avgörande för hur vi har valt att uttrycka oss i bannern. Respimatinhalatorn är en så kallad "soft mist"-inhalator (=mjuk dimma). Läkemedlet lämnar inhalatorn i form av små droppar som bildar ett långsamt dimmoln som patienten inhalerar. Dimmolnet består alltså av läkemedlet Spiolto med de verksamma substanserna tiotropium och olodaterol. Dimmolnet avges genom en knapptryckning och kräver ingen

VAT SE556103065001

Danske Bank
IBAN SE14 1200 0000 0241 7010
5273
BIC DABASESX

Bankgiro 606-2400

kraft i inandningen till skillnad mot pulverinhalatorer. Dimmolnet avges också avsevärt långsammare än en drivgasdriven sprayinhalator.

Banner sida 2: "Dimmolnet från Respimatinhalatorn underlättar inhaleringen för KOL-patienter "

Spiolto Respimat är ett läkemedel med en integrerad medicinteknisk produkt - Respimatinhalatorn. Den del som rör teknisk prestanda för den medicintekniska delen granskas av ett anmält organ och det sker ingen upprepad granskning vid godkännandet av läkemedlet. En del av den tekniska prestandan tas därför inte upp i produktresumén och bör då heller inte anses utgöra en väsentlig uppgift. Vi vill poängtera här att detta påstående syftar på inhalatorns egenskaper (inhalatorn producerar dimmolnet).

Vid förskrivning av ett inhalationsläkemedel är inhalatorns egenskaper en viktig del att beakta vid val av preparat, och att patienten kan hantera sin inhalator korrekt för att kunna tillgodogöra sig läkemedlets effekter. GOLD guidelines 2020 (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) skriver bland annat att observationsstudier har identifierat ett signifikant samband mellan felaktig inhalatoranvändning och bristande symtomkontroll hos patienter med KOL. De vanligaste felen var bland annat brister i inspiratoriskt flöde, inhalationens varaktighet och koordinationen.¹

Respimatinhalatorn har tagits fram för att minska risken för de vanligaste felen. Det ska bli så liten skillnad som möjligt mot ett normalt andetag när patienten inhalerar, genom att anpassa flödeshastigheten i dosfrisättningen och durationen av dimmolnet. Detta för att minska problem med koordination som kan uppstå med drivgasdrivna sprayer då det blir mer känsligt att trycka av dosen mot rätt fas av inandningen. Med Respimatinhalatorn avges dimmolnet under 1,2 sekunder, vilket är 4-10 gånger längre jämfört med en drivgasdriven spray där spraypuffen har en duration på 0,15-0,36 sekunder.²

En annan aspekt att ta hänsyn till är patientens förmåga att uppnå ett visst inspiratoriskt flöde för att tillgodogöra sig läkemedel från en pulverinhalator. I en studie av Mahler visade sig 19-78% av stabila öppenvårdspatienter med KOL inte kunna uppbringa ett så pass starkt

¹ <https://goldcopd.org/gold-reports/>

² Hochrainer et al. *J Aerosol Med. Fall 2005;18(3):273-82.*

inspiratoriskt flöde som krävs för att kunna inhalera korrekt från en pulverinhalator.³ Respimatinhalatorn skiljer sig från en pulverinhalator på så sätt att det inte krävs någon kraft i inandningen, utan det räcker med ett vanligt djupt andetag för att få ner läkemedlet i lungorna.⁴

Ytterligare en aspekt i en inhalators egenskaper är hur stor mängd läkemedel som deponeras i luftvägarna, utan att fastna i mun och svalg. Den långsamma hastigheten av dimmolnet från Respimatinhalatorn hjälper medicinen att passera halsens och luftstrupens krök, därigenom minskar den orofaryngeala depositionen och lungdepositionen ökar.^{5,6}

Att Respimatinhalatorn har egenskaper som underlättar inhaleringen stöds av ett flertal artiklar, varav vi vill citera några.

- Rogliani et al⁷
“The Soft Mist Inhaler (SMI) Respimat® is a new-generation, propellant free, multi-dose inhaler developed by Boehringer Ingelheim (Germany). The Respimat® inhaler functions by forcing a metered dose of drug solution through a unique and precisely engineered nozzle (called Uniblock), producing two fine jets of liquid that converge at a pre-set angle. This generates an inhalable aerosol cloud (the soft mist) that has improved characteristics compared with those produced by other devices, such as pMDIs and DPIs. Therefore, Respimat® inhaler may be considered an innovative device for patient-oriented inhalation therapy. The combination of smaller particle size, lower velocity and longer duration of the aerosol cloud implies that there would be improved coordination of inhalation with actuation, higher lung deposition and lower oropharyngeal deposition compared with the pMDIs.”
- Iwanaga et al⁸
“The Respimat SMI, a pocket-sized device generating a single-breath, inhalable aerosol, was designed to enhance drug delivery to the lungs, reduce the requirements for patient coordination and inspiratory effort, and improve the patients’ experience and ease of use. The drug deposition profile with Respimat SMI is favorable

³ Mahler DA. *Ann Am Thorac Soc.* 2017 Jul;14(7):1103-1107.

⁴ Produktresumé Spiolto Respimat, www.fass.se

⁵ Pitcairn et al. *J Aerosol Med.* Fall 2005;18(3):264-72.

⁶ Ciciliani et al. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017 May 26;12:1565-1577.

⁷ Rogliani et al. *Pulm Pharmacol Ther.* 2019 Dec;59:101841.

⁸ Iwanaga et al. *Clin Drug Investig.* 2019 Nov;39(11):1021-1030

compared with MDIs and DPIs, with higher drug deposition to the lung and peripheral airways. The slow velocity and long spray duration of the Respimat SMI aerosol also aid patient coordination.”

- Kaplan et al⁹
“Soft Mist Inhalers (SMIs). The SMI is the newest type of device, launched in 2007 when the Respimat® Soft Mist™ Inhaler (Boehringer Ingelheim) successfully gained approval for use in the European Union. The device uses spring power to provide treatment via a slow-moving fine liquid aerosol. It was designed to produce a higher fraction of fine and extra-fine particles (defined as 2.1–5 μM and $<2.1 \mu\text{M}$, resp.), compared with most pMDIs and DPIs as well as to provide increased flexibility for synchronization between actuation and inhalation through the slow movement of the mist generated. Regional lung deposition varies according to the aerosol particle size, with particles of 2–6 μM preferentially depositing in the central airways and those $<2 \mu\text{M}$ in the small airways and alveoli. Therefore, the SMI results in higher lung (including smaller airways) and reduced oropharynx drug deposition compared with other device types. As the energy required to generate the aerosol is mechanical, and the softer longer lasting plume moves at a lower velocity compared with pMDIs, the inhalation effort to operate the SMI is lower.”

Att Respimatinhalatorn underlättar inhaleringen även utifrån patientens upplevelse påvisas bland annat i en cross-over studie av Schürmann et al där Respimat jämförs med en drivgasdriven spray. I studien används ett validerat frågeformulär, PASAPQ (Patient Satisfaction and Preference Questionnaire), framtaget för att specifikt utvärdera nöjdhet och preferens av inhalatorer inom luftvägsområdet. Att patienten är nöjd med sin inhalator är en viktig faktor för att nå behandlingsframgång, särskilt då patienten ska ta sitt läkemedel under lång tid. PASAPQ består av två domäner som utvärderar nöjdhet; Performance och Convenience, som sammantaget består av 14 frågor. En av frågorna handlar om enkelheten att inhalera, vilket visade signifikant fördel för Respimat ($p<0,001$). Preferens utvärderas med en fristående fråga. I studien föredrog 81% av patienterna Respimatinhalatorn ($p<0,001$).¹⁰

⁹ Kaplan et al. *Can Respir J.* May 23;2018.

¹⁰ Schürmann et al. *Treat Respir Med.* 2005;4(1):53-61.

Nöjdhet och preferens utvärderat med samma formulär finns studerat i flera studier till Respimatinhalatorns fördel.^{11,12,13} En systematisk litteraturoversikt inkluderande 20 studier visar att ju nöjdare patienter är med en behandling desto bättre är följsamheten och mer benägna är patienterna att fortsätta behandlingen.¹⁴

Anpassning av flödeshastighet och sprayduration har därmed i ett flertal publicerade studier och artiklar visats underlätta inhaleringen och ingår i den del som är teknisk prestanda och som inte upprepas i produktresumén.

Boehringer Ingelheim anser att vi måste ha rätt att kunna beskriva hur vår inhalator fungerar i kommunikationen med hälso- och sjukvården. Jämför t ex med insulinpennor, som i sin marknadsföring kommunicerar egenskaper hos pennan (ex Trulicity annons: ”Trulicity, enkel för patient”, se bilaga 1). Stöd för detta påstående finns inte i produktresumén, men finns beskrivet i en publikation.

I en banner måste man uttrycka sig kort och koncist, därav att vi sammanfattar de egenskaper vi diskuterat ovan i meningen ”Dimmolnet från Respimatinhalatorn underlättar inhaleringen” för att illustrera att Respimatinhalatorn minskar risken för de vanligaste inhalationsfelen, därigenom underlättas inhaleringen.

Då det finns stöd i litteraturen för det vi påstår om inhalatorn i bannern anser vi att påståendet att dimmolnet från Respimatinhalatorn underlättar inhaleringen för KOL-patienter är korrekt och vederhäftigt, och inte strider mot artikel 2 och 4 i LER.

Banner sida 3 ”Dimmolnet med Spiolto (tiotropium + olodaterol) underlättar andningen för KOL-patienter”

Jämförande studier mot tiotropium 5 mikrogram och olodaterol 5 mikrogram i monoterapi visar bland annat att patienter som behandlats med Spiolto Respimat upplevde en större förbättring av sina andningssvårigheter (självskattning, Patient's Global Rating-formuläret), vilket omnämns i produktresumén. Vidare finns stöd i produktresumén för signifikant förbättrad lungfunktion inom fem minuter mätt som FEV₁. En

¹¹ Hodder & Price. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2009;4:381-90.

¹² Davis et al. *Health Qual Life Outcomes*. 2017 Oct 16;15(1):201.

¹³ Ferguson et al. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2013;8:139-50.

¹⁴ Barbosa et al. *Patient Prefer Adherence* 2012;6:39-48.

förbättrad lungfunktion innebär, med ett enklare uttryck, att andningen underlättas för KOL-patienten. Detta reflekteras i bipacksedeln för Spiolto Respimat under rubriken “Vad Spiolto Respimat används för”, där står “Spiolto Respimat hjälper vuxna patienter med kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL) att andas lättare.” Informationen i den godkända produktresumén ligger till grund för den mer patientinriktade information som finns i bipacksedeln. Vi kan inte se att det finns något hinder för att använda denna förenklade och mer generella text också för professionen. I en banner är utrymmet begränsat varför vi gärna vill uttrycka oss så enkelt som möjligt, men ändå korrekt.

Dimmolnet från Respimatinhalatorn består av läkemedlet Spiolto. Vi menar att då läkemedelsformuleringen innehåller läkemedlet omfattas effekt av dimman det som vi har belägg för i produktresumén. Att dimman underlättar andningen för KOL-patienter kan liknas vid ett påstående som "Tabletten Jardiance sänker blodsockret hos diabetespatienter". I produktresumén i avsnittet med bruksanvisningen står det som ett delmoment då patienten förbereder inhalatorn för första inhalationen att man ska frigöra en puff i luften till dess att “en dimma blir synlig”.

Bannern är en sekvens av bilder där sista bilden säger ”Dimmolnet med Spiolto (tiotropium + olodaterol) underlättar andningen för KOL-patienter”. Vår utgångspunkt är att det är allmänt vedertaget att det är de ingående substanserna som står för effekten. Påståendet finns i bipacksedeln, som baseras på produktresumén. Vi anser därför att det är korrekt och vederhäftigt att påstå att dimmolnet med Spiolto underlättar andningen för KOL-patienter, och inte strider mot artikel 2 och 4 i LER.

Vi noterar dock att det har blivit fel i referenserna. Referens 2 ska vara en publikation av Hochrainer (Hochrainer et al. J Aerosol Med 2005;18(3):273-82) och kompletterar referens 1 dvs de ska båda ligga efter påståendet ...underlättar inhaleringen... Påståendet ...underlättar andningen... ska följas av hänvisning till produktresumén och inte till någon publikation. Detta kommer att korrigeras.

Erika Petersson
Compliance officer

Bilagor:

1. Annonsexempel läkemedel med integrerad medicinteknik
2. Referenser