



Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL)

Anlage XII –Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

Beclometason/Formoterol/Glycopyrronium (erstmalige Dossierpflicht: Asthma)

Vom 5. August 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 5. August 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 15. Juli 2021 (BAnz AT 28.09.2021 B1) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um die Wirkstoffkombination Beclometason/Formoterol/Glycopyrronium wie folgt ergänzt:

Nutzenbewertungsverfahren umfasst mehrere Beschlüsse
Bitte geltende Fassung der Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII beachten.

Beclometason/Formoterol/Glycopyrronium

Beschluss vom: 5. August 2021

In Kraft getreten am: 5. August 2021

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Anwendungsgebiet (laut Zulassung):

Wirkstärke 87/5/9 µg:

Zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit moderater bis schwerer chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), die mit einer Kombination aus einem inhalativen Kortikosteroid und einem langwirksamen Beta-2-Agonisten oder einer Kombination aus einem langwirksamen Beta-2-Agonisten und einem langwirksamen Muskarin-Antagonisten nicht ausreichend eingestellt sind.

Zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit Asthma, die mit einer Kombination aus einem langwirksamen Beta-2-Agonisten und einem mitteldosierten inhalativen Kortikosteroid nicht ausreichend eingestellt sind und bei denen im vergangenen Jahr mindestens eine Asthma-Exazerbation aufgetreten ist.

Wirkstärke 172/5/9 µg:

Zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit Asthma, die mit einer Kombination aus einem langwirksamen Beta-2-Agonisten und einem hochdosierten inhalativen Kortikosteroid nicht ausreichend eingestellt sind und bei denen im vergangenen Jahr mindestens eine Asthma-Exazerbation aufgetreten ist.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 5. August 2021):

Wirkstärke 87/5/9 µg:

Zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit Asthma, die mit einer Kombination aus einem langwirksamen Beta-2-Agonisten und einem mitteldosierten inhalativen Kortikosteroid nicht ausreichend eingestellt sind und bei denen im vergangenen Jahr mindestens eine Asthma-Exazerbation aufgetreten ist.

Wirkstärke 172/5/9 µg:

Zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit Asthma, die mit einer Kombination aus einem langwirksamen Beta-2-Agonisten und einem hochdosierten inhalativen Kortikosteroid nicht ausreichend eingestellt sind und bei denen im vergangenen Jahr mindestens eine Asthma-Exazerbation aufgetreten ist.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Erwachsene mit Asthma, die mit einer mitteldosierten ICS/LABA-Therapie nicht ausreichend eingestellt sind und bei denen im vergangenen Jahr mindestens eine Asthma-Exazerbation aufgetreten ist

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

eine patientenindividuelle Therapieeskalation unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Schweregrades der Erkrankung und der Symptomatik unter Auswahl von:

- mitteldosiertes ICS und LABA und LAMA oder
- hochdosiertes ICS und LABA

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Beclometason/Formoterol/Glycopyrronium gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Erwachsene mit Asthma, die mit einer hochdosierten ICS/LABA-Therapie nicht ausreichend eingestellt sind und bei denen im vergangenen Jahr mindestens eine Asthma-Exazerbation aufgetreten ist

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- hochdosiertes ICS und LABA und LAMA

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Beclometason/Formoterol/Glycopyrronium gegenüber Beclometason/Formoterol + Tiotropium:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

- a) Erwachsene mit Asthma, die mit einer mitteldosierten ICS/LABA-Therapie nicht ausreichend eingestellt sind und bei denen im vergangenen Jahr mindestens eine Asthma-Exazerbation aufgetreten ist

Es liegen keine Daten vor.

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-18), sofern nicht anders indiziert.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten vor
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten vor
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine Daten vor
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

- b) Erwachsene mit Asthma, die mit einer hochdosierten ICS/LABA-Therapie nicht ausreichend eingestellt sind und bei denen im vergangenen Jahr mindestens eine Asthma-Exazerbation aufgetreten ist

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede
Morbidität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede Für SUE liegen keine verwertbaren Daten vor
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie TRIGGER: BDP/Form/Glyc vs. BDP/Form + Tio

Mortalität

Endpunkt	BDP/Form/Glyc		BDP/Form + Tio		BDP/Form/Glyc vs. BDP/Form + Tio
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Gesamtmortalität					
	571	1 (0,2)	287	0 (0)	1,51 [0,06; 36,96]; 0,573

Morbidität

Endpunkt	BDP/Form/Glyc		BDP/Form + Tio		BDP/Form/Glyc vs. BDP/Form + Tio		
	N	adjustierte jährliche Rate [95 %-KI] ^b	N	adjustierte jährliche Rate [95 %-KI] ^b	Ratenverhältnis [95 %-KI]; p-Wert ^b		
schwere Asthmaexazerbationen^c							
	571	1 (0,2)	287	0 (0)	1,51 [0,06; 36,96]; 0,573		
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a		
schwere Asthmaexazerbationen^c (ergänzend dargestellt)							
	571	119 (20,8)	287	47 (16,4)	1,27 [0,94; 1,73]; 0,128		
	N ^d	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung MW [95 %-KI]	N ^d	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung MW [95 %-KI]	MD [95 %-KI]; p-Wert
Anteil an Asthmasymptomfreien Tagen^e (%)							
	571	10,16 (23,09)	16,57 [14,30; 18,84] ^f	287	10,78 (26,58)	12,73 [9,51; 15,94] ^f	3,84 [-0,09; 7,78]; 0,055 ^f
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS^e)							
	535	67,20 (13,51)	9,49 [8,47; 10,51] ^g	263	68,37 (14,31)	8,83 [7,38; 10,27] ^g	0,66 [-1,11; 2,43]; 0,464 ^g

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Es wurden keine Daten erhoben.

Nebenwirkungen

Endpunkt	BDP/Form/Glyc		BDP/Form + Tio		BDP/Form/Glyc vs. BDP/Form + Tio
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Unerwünschte Ereignisse (ergänzend dargestellt)					
	571	410 (71,8)	287	210 (73,2)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	571	keine verwertbaren Daten ^h	287	keine verwertbaren Daten ^h	
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
	571	4 (0,7)	287	2 (0,7)	1,01 [0,19; 5,46]; > 0,999
MACEⁱ					
	571	3 (0,5)	287	0 (0)	3,52 [0,18; 68,00]; 0,268
<p>a. Eigene Berechnung von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach Martin Andrés und Silva Mato, 1994). Im Fall von 0 Ereignissen in einem Studienarm wurde bei der Berechnung von Effekt und KI der Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen verwendet</p> <p>b. adjustierte jährliche Raten mit KI (pro Behandlungsgruppe) sowie Ratenverhältnis mit KI und p-Wert (Gruppenvergleich): vermutlich negativ-binomial-Regression mit den Variablen Behandlung, Region und Anzahl Asthmaexazerbationen im vorherigen Jahr sowie logarithmierte Zeit, die die Patientin oder der Patient in der Studie war, als Offset</p> <p>c. definiert als Verschlechterung der Asthmasymptomatik, die eine Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden für mindestens drei Tage notwendig machte</p> <p>d. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren</p> <p>e. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten einen höheren Anteil symptomfreier Tage bzw. einen besseren Gesundheitszustand; positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention</p> <p>f. MW mit KI (mittlere Änderung im Studienverlauf pro Behandlungsgruppe) sowie MD mit KI und p-Wert: MMRM mit den Variablen Behandlung, Zeitraum zwischen den Visiten, Region und Wert der Run-in-Phase sowie den Interaktionen Behandlung x Zeitraum zwischen den Visiten und Wert der Run-in-Phase x Zeitraum zwischen den Visiten; Effekt bezieht sich auf die über den Studienverlauf gemittelten Änderungen zwischen dem jeweiligen Zeitraum zwischen den Visiten und der Run-in-Phase</p> <p>g. MW mit KI (Änderung Studienende pro Behandlungsgruppe) sowie MD mit KI und p-Wert: MMRM mit den Variablen Behandlung, Visiten, Region und Wert zu Studienbeginn sowie den Interaktionen Behandlung x Visite und Wert zu Studienbeginn x Visite; Effekt bezieht sich auf die Differenz zwischen Studienende und Studienbeginn</p> <p>h. keine verwertbaren Daten, da zu einem relevanten Anteil Ereignisse zum PT „Asthma“ erfasst sind</p> <p>i. folgende UE wurden berücksichtigt: akuter Myokardinfarkt (akutes Konorarsyndrom, nicht tödlicher Myokardinfarkt), Schlaganfall (nicht tödlicher Schlaganfall), Tod aufgrund eines kardiovaskulären</p>					

Ereignisses (Herzstillstand, plötzlicher Tod), Arrhythmie (anhaltend supraventrikulär und anhaltend ventrikulär), Herzinsuffizienz

Verwendete Abkürzungen:
 BDP: Beclometason; Form: Formoterol; Glyc: Glycopyrronium; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; MACE: Major adverse cardiovascular Event; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; Tio: Tiotropium; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs. = versus

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

- a) Erwachsene mit Asthma, die mit einer mitteldosierten ICS/LABA-Therapie nicht ausreichend eingestellt sind und bei denen im vergangenen Jahr mindestens eine Asthma-Exazerbation aufgetreten ist
 - b) Erwachsene mit Asthma, die mit einer hochdosierten ICS/LABA-Therapie nicht ausreichend eingestellt sind und bei denen im vergangenen Jahr mindestens eine Asthma-Exazerbation aufgetreten ist
- ca. 290 000 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Trimbaw (Wirkstoff: Beclometason/Formoterol/Glycopyrronium) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 19. Mai 2021):
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trimbow-epar-product-information_de.pdf

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- a) Erwachsene mit Asthma, die mit einer mitteldosierten ICS/LABA-Therapie nicht ausreichend eingestellt sind und bei denen im vergangenen Jahr mindestens eine Asthma-Exazerbation aufgetreten ist

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Beclometason/Formoterol/Glycopyrronium 87 µg/5 µg/9 µg	1022,97 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
eine patientenindividuelle Therapieeskalation unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Schweregrades der Erkrankung und der Symptomatik unter Auswahl von:	
<i>Mitteldosierte ICS und LABA und LAMA</i>	
inhalative Corticosteroide (ICS, mitteldosiert)	
Ciclesonid	95,63 €
langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)	
Formoterol	309,07 €
ICS/LABA Fixkombinationen (mitteldosiert)	
Salmeterol/ Fluticason	241,63 € - 369,95 €
Langwirksame Anticholinergika (LAMA)	
Tiotropium	752,27 €
<i>ODER</i>	
<i>hochdosierte ICS und LABA</i>	
Inhalative Corticosteroide (ICS, hochdosiert)	
Budesonid	140,31 €
langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)	
Formoterol	309,07 €
ICS/LABA Fixkombinationen (hochdosiert)	
Salmeterol/ Fluticason	495,51 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juli 2021)

- b) Erwachsene mit Asthma, die mit einer hochdosierten ICS/LABA-Therapie nicht ausreichend eingestellt sind und bei denen im vergangenen Jahr mindestens eine Asthma-Exazerbation aufgetreten ist

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Beclometason/Formoterol/Glycopyrronium 172 µg/5 µg/9 µg	Kosten nicht nachvollziehbar, Packungspreis in der Lauer-Taxe nicht zu finden
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
<i>hochdosiertes ICS und LABA und LAMA</i>	

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Inhalative Corticosteroide (ICS, hochdosiert)	
Budesonid	140,31 €
langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)	
Formoterol	309,07 €
ICS/LABA Fixkombinationen (hochdosiert)	
Salmeterol/ Fluticason	495,51 €
Langwirksame Anticholinergika (LAMA)	
Tiotropium	752,27 €
ICS/LABA/ LAMA Fixkombinationen (hochdosiert)	
Indacaterol/ Glycopyrronium/ Mometason	1131,82 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juli 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 5. August 2021 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 5. August 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken