

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

**Dossier zur Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

*Beclometason/Formoterol/Glycopyrronium
(Trimbow[®])*

Chiesi GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 08.02.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	11
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	13
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	15
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	24
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	28
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	30

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	11
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	12
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	13
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	28
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	29

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACQ	Asthmakontrollfragebogen (<i>Asthma control questionnaire</i>)
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BDP	Beclometason
BDP/FF/G	Beclometason/Formoterol/Glycopyrronium
COPD	Chronisch obstruktive Lungenkrankheit (<i>chronic obstructive pulmonary disease</i>)
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
FEV ₁	Expiratorische Einsekundenkapazität (<i>forced expiratory volume in 1 second</i>)
FF	Formoterol
G	Glycopyrronium
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	<i>Hazard Ratio</i>
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität
HS	<i>High strength</i>
ICS	Inhalative Kortikosteroide (<i>inhaled corticosteroids</i>)
KI	Konfidenzintervall
LABA	Langwirksame Beta-2-Agonisten (<i>long-acting beta-2 agonists</i>)
LAMA	Langwirksame Muskarinrezeptor-Antagonisten (<i>long-acting muscarinic antagonists</i>)
LTRA	Leukotrienrezeptor-Antagonist
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MMAD	Medianer massebezogener aerodynamischer Durchmesser
MS	<i>Medium strength</i>
NVL	Nationale Versorgungsleitlinie
PEF	Expiratorischer Spitzenfluss (<i>peak expiratory flow</i>)
PT	<i>Preferred Terms</i> nach MedDRA
RABA	Raschwirksame Beta-2-Agonisten (<i>rapid-acting beta2-agonists</i>)
RCT	<i>Randomized Controlled Trial</i>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

SABA	Kurzwirksame Beta-2-Agonisten (<i>short-acting beta2-agonists</i>)
SOC	<i>System Organ Class</i> nach MedDRA
SUE	Schwerwiegendes UE
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visuelle Analogskala
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Chiesi GmbH
Anschrift:	Gasstr. 6 22761 Hamburg

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Anschrift:	Via Palermo, 26/A 43122 Parma - Italia

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Beclometason, Formoterol, Glycopyrronium
Handelsname:	Trimbow®
ATC-Code:	R03AL09
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	4359, 23761, 9529
Pharmazentralnummer (PZN)	12777343, 12777366, 12777395, 16868025, 16868031, 16868048
ICD-10-GM-Code	J45.0, J45.1, J45.8, J45.9
Alpha-ID	I5235¹, I5238², I5245³, I16367⁴
¹ Bezeichnung Alpha-ID: „Vorwiegend allergisches Asthma bronchiale“, ausgewählt als repräsentativer Überbegriff für das Anwendungsgebiet J45.0 ² Bezeichnung Alpha-ID: „Nichtallergisches Asthma bronchiale“, ausgewählt als repräsentativer Überbegriff für das Anwendungsgebiet J45.1 ³ Bezeichnung Alpha-ID: „Mischform des Asthma bronchiale“, ausgewählt als repräsentativer Überbegriff für das Anwendungsgebiet J45.8 ⁴ Bezeichnung Alpha-ID: „Asthma bronchiale“, ausgewählt als repräsentativer Überbegriff für das Anwendungsgebiet J45.9	

Bei Trimbow® handelt es sich um eine Dreifachfixkombination des inhalativen Kortikosteroids (ICS) Beclometasondipropionat (im Folgenden: Beclometason oder BDP), dem langwirksamen Beta-2-Agonisten (LABA) Formoterolfumarat-Dihydrat (im Folgenden: Formoterol oder FF), sowie dem langwirksamen Muskarinrezeptor-Antagonisten (Anticholinergikum) (LAMA) Glycopyrronium (als Glycopyrroniumbromid oder G).

Trimbow® (BDP/FF/G) ist zugelassen zur Erhaltungstherapie bei Erwachsenen mit Asthma, die mit einer Kombination aus einem langwirksamen Beta-2-Agonisten (LABA) und einem mittel- oder hochdosierten inhalativen Kortikosteroid (ICS) nicht ausreichend eingestellt sind und bei denen im vergangenen Jahr mindestens eine Asthma-Exazerbation aufgetreten ist.

Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen

Trimbow® ist eine Lösungszubereitung der Fixkombination BDP/FF/G, die in einem Dosieraerosol mit extrafeiner Formulierung zur Verfügung steht. Diese Formulierung resultiert in einem medianen massenbezogenen aerodynamischen Durchmesser (MMAD) des Aerosols von ca. 1,1 µm und einer gemeinsamen Deposition der drei Einzelwirkstoffe. Der MMAD von Trimbow® ist kleiner als der MMAD von Zubereitungen in nicht-extrafeiner Formulierung.

Im Fall von BDP führt dies zu einer stärkeren Wirkung als bei Formulierungen, die keine extrafeine Partikelgrößenverteilung aufweisen. Daher entsprechen 100 µg BDP der extrafeinen Formulierung von Trimbow® 250 µg BDP einer Standardformulierung.

Beclometason (BDP)

Bei Asthma bronchiale handelt es sich um eine meist chronisch verlaufende Entzündung der Atemwege (siehe Modul 3A). Kortikosteroide, wie BDP, sind natürlich vorkommende entzündungshemmende Botenstoffe, die an der Regulation zahlreicher Signalwege beteiligt sind.

BDP hat nach oraler Inhalation einen lokalen entzündungshemmenden Effekt auf die Bronchialschleimhaut der Lunge. Die Wirkung beruht auf der Bindung an Glukokortikoid-Rezeptoren im Zytoplasma, was zu einer verstärkten Transkription von Genen führt, die für antiinflammatorische Proteine kodieren. Die Hyperreagibilität des Bronchialsystems auf exogene Reize wird dadurch reduziert.

Formoterol (FF)

Neben der inflammatorischen Komponente ist die Obstruktion der Lunge, also die pathologische Verengung der Atemwege, eine weitere entscheidende Komponente im Pathomechanismus von Asthma bronchiale. Dabei kommt es im Lungengewebe zu einer starken Zunahme an glatter Muskulatur und einer Veränderung in der neuromuskulären Signalübertragung. Dies führt zu einer verstärkten Kontraktion der Lungenmuskulatur und damit zu einer zunehmenden Verengung des Lungengewebes. Beta-Adrenozeptoragonisten wie der LABA FF binden an die Beta-2-Rezeptoren der glatten Muskelzellen und bewirken damit die Entspannung der Muskulatur.

Formoterol ist ein selektiver Beta-2-adrenerger Agonist, der bei Patienten mit reversibler Obstruktion der Atemwege eine Relaxation der glatten Bronchialmuskulatur bewirkt. FF wird auch zu den raschwirkenden Beta-2-Sympatomimetika (RABA) gezählt und besitzt damit bei raschem Wirkungseintritt eine lange Wirksamkeit.

Glycopyrronium (G)

Ähnlich wie bei LABA, zielt auch die Wirkung der LAMA primär auf die Relaxation der glatten Muskulatur der Lunge, und damit auf eine Verringerung der Atemwegsobstruktion, ab. Die Kontraktion der Lungenmuskulatur wird durch den Neurotransmitter Acetylcholin vermittelt, der von den Nervenenden an der glatten Muskulatur der Lunge freigesetzt wird. LAMA als Anticholinergika blockieren eine Bindung von Acetylcholin an die M3-Muskarinrezeptoren auf den Muskelzellen und verhindern damit die Kontraktion der glatten Muskulatur. Dies führt zu einer Weitung der Atemwege.

Glycopyrronium zeigt eine 4-fach größere Selektivität für humane M3-Rezeptoren im Vergleich zum humanen M2-Rezeptor und ist damit ein Muskarinrezeptor-Antagonist mit hoher Affinität. Glycopyrronium hat einen besonders schnellen Wirkungseintritt und weist dabei eine lange Wirkdauer auf.

Dreifachfixkombination Beclometason/Formoterol/Glycopyrronium (BDP/FF/G)

Bei der Dreifachfixkombination BDP/FF/G handelt es sich um aufeinander abgestimmte Wirkstoffe der Wirkstoffklassen ICS, LABA und LAMA. Die synergistischen Effekte der drei Wirkstoffe erzielen dabei eine umfassende antiinflammatorische und antiobstruktive Wirkung.

Da es sich bei Asthma bronchiale um ein heterogenes Krankheitsbild handelt, bei dem neben der chronischen Entzündung auch eine pathologische Veränderung des Lungengewebes eine Rolle spielt, ist eine Kombinationstherapie bestehend aus entzündungshemmenden und bronchodilatatorisch wirkenden Arzneimitteln bei fortschreitender Erkrankung angezeigt. Trimbow® kombiniert dabei beide Aspekte und durch den inhalativen Einsatz kann sich die Wirkung rasch und lokal im Lungengewebe entfalten.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
<p>Trimbow[®] in der Wirkstärke 87/5/9 µg (Trimbow[®]): Asthma 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.</p>	14.01.2021	A
<p>Trimbow[®] in der Wirkstärke 172/5/9 µg (Trimbow[®])^b: 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.</p>		A
<p>a: Angabe „A“ bis „Z“. b: Trimbow[®] in der Wirkstärke 172/5/9 µg (HS) ist zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch nicht auf dem deutschen Markt verfügbar.</p>		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
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 (zu den Wirkungen hinsichtlich Symptomkontrolle und Prävention von Exazerbationen siehe Abschnitt 5.1). ^a	17. Juli 2017
a: Das weitere Anwendungsgebiet COPD gilt nur für Trimbow® in der Wirkstärke 87/5/9 µg (MS). Trimbow® in der Wirkstärke 172/5/9 µg (HS) weist keine Zulassung für ein weiteres Anwendungsgebiet auf.	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit Asthma, die mit einer Kombination aus LABA und einem mitteldosierten ICS nicht ausreichend eingestellt sind (mindestens eine Asthma-Exazerbation im letzten Jahr).	Eine patientenindividuelle Therapie- eskalation unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Schweregrades der Erkrankung und der Symptomatik unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> • mitteldosiertes ICS und LABA und LAMA oder <ul style="list-style-type: none"> • hochdosiertes ICS und LABA
A	Erwachsene Patienten mit Asthma, die mit einer Kombination aus einem LABA und einem hochdosierten ICS nicht ausreichend eingestellt sind (mindestens eine Asthma-Exazerbation im letzten Jahr).	Hochdosiertes ICS und LABA und LAMA

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
 b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichnung zu markieren.

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Am 09. September 2020 fand ein Beratungsgespräch gemäß §8 Abs. 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) beim G-BA statt (Vorgangsnummer 2020-B-177). Gegenstand war unter anderem die zVT für BDP/FF/G. Folgende zVT wurde vom G-BA benannt:

„a) Erwachsene Patienten mit Asthma, die mit einer mitteldosierten ICS/LABA-Therapie nicht ausreichend kontrolliert sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Beclometason/Formoterol/Glycopyrronium:

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

b) Erwachsene Patienten mit Asthma, die mit einer hochdosierten ICS/LABA-Therapie nicht ausreichend kontrolliert sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Beclometason/Formoterol/Glycopyrronium:

- hochdosiertes ICS und LABA und LAMA“

Der Festlegung des G-BA zur zVT wird gefolgt.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Studien zu BDP/FF/G

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Beclometason/Formoterol/Glycopyrronium (BDP/FF/G) 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, wird gemäß den Anforderungen des G-BA die pivotale, dreiarmlige Studie TRIGGER herangezogen.

Die Studie TRIGGER untersucht die Therapie von hochdosiertem BDP/FF/G im Vergleich zu hochdosiertem BDP/FF sowie zu hochdosiertem BDP/FF + Tiotropium (Spiriva® Respimat®). Der Vergleich mit der zVT hochdosiertes BDP/FF + Tiotropium war nicht verblindet, da das Tiotropium mit einem separaten Inhalator eingenommen wurde.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von BDP/FF/G zur Behandlung von 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, fanden sich keine Studiendaten, die alle Einschlusskriterien der systematischen Recherche erfüllten.

Als randomisierte kontrollierte Studie (RCT) entspricht TRIGGER der Evidenzstufe Ib gemäß § 5 Abs. 6 AM-NutzenV. Die in diesem Dossier dargestellten Daten sind hinsichtlich der zugrundeliegenden Patientenpopulation, der Fallzahl, der Studiendauer, der Intervention, der zVT und der gewählten Endpunkte für die zu bewertende Indikation formal geeignet und somit für die Nutzenbewertung zu betrachten. Die in der Studie erhobenen Daten sind zudem repräsentativ für den deutschen Versorgungskontext.

TRIGGER weist als RCT ein grundsätzlich niedriges Verzerrungspotential auf. Da die Intervention BDP/FF/G in nur einem Inhalator, die Kontrollbehandlung BDP/FF + Tiotropium, welche der vom G-BA festgelegten zVT entspricht, jedoch in zwei verschiedenen Inhalatoren verabreicht werden muss, waren die Studienteilnehmer in diesem Kontrollarm und somit bezüglich dieses Vergleichs nicht verblindet (im Gegensatz zu dem Vergleich BDP/FF/G vs. BDP/FF: die Patienten und Ärzte dieser beiden Studienarme waren verblindet). Daher muss bei

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

den ausschließlich von Patienten berichteten Endpunkten bezüglich des Vergleichs BDP/FF/G vs. BDP/FF + Tiotropium von einer möglichen Verzerrung ausgegangen werden. Dabei ist zu berücksichtigen, dass diese Verzerrung tendenziell zugunsten der Behandlung mit BDP/FF + Tiotropium ausfiel, da den Patienten in diesem Behandlungsarm bewusst war, dass sie eine im Vergleich zu Ihrer Vorbehandlung höhere Therapiestufe erhielten. Im Gegensatz dazu wurden alle anderen in diesem Dossier dargestellten Endpunkte ausschließlich anhand objektiver Parameter erhoben, weshalb sie trotz der fehlenden Verblindung ein niedriges Verzerrungspotential aufweisen.

Insgesamt handelt es sich bei allen herangezogenen Endpunkten um patientenrelevante, valide Endpunkte, die für die Ableitung eines Zusatznutzens generell geeignet sind. Deshalb erlaubt die im Dossier dargestellte Datenlage, unter Berücksichtigung oben genannter Unsicherheiten, eine Beurteilung des Nutzens und Zusatznutzens von BDP/FF/G gegenüber der zVT.

Gemäß den Anforderungen der EMA-Richtlinie für Kombinationsarzneimittel mit fixer Dosis bestand das Hauptziel der beiden Studien TRIMARAN und TRIGGER darin, die Wirksamkeit der zusätzlichen Komponente Glycopyrroniumbromid, einem LAMA, gegenüber der Wirksamkeit des bereits zugelassenen Kombinationsproduktes mit BDP/FF (Foster®) als sogenannte „*add on*“-Therapie zu bewerten. Daher waren die Studien darauf ausgerichtet, die Überlegenheit von BDP/FF/G (Trimbow®) bei Asthmapatienten, deren Erkrankung mit der fixen Zweifachkombination BDP/FF (Foster®) nicht ausreichend kontrolliert war, zu demonstrieren. Demnach waren die Studien, inklusive des unverblindeten Arms der Studie TRIGGER mit der freien Dreifachkombination BDP/FF + Tiotropium, nicht auf einen Vergleich der freien und fixen Dreifachkombinationstherapie ausgerichtet bzw. gepowert.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen**Mortalität**

In der Studie TRIGGER trat lediglich ein Todesfall in der Gruppe der mit hochdosiertem BDP/FF/G behandelten Patienten auf, in den anderen Behandlungsgruppen gab es keine Todesfälle. Der erwähnte Todesfall stand nach Einschätzung des Prüfarztes nicht in Zusammenhang mit der Studienmedikation. Aufgrund der geringen Ereigniszahlen erfolgt die Darstellung der Anzahl der Todesfälle lediglich deskriptiv und wird nicht für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.

Zusammenfassend findet sich in der Endpunktkategorie Mortalität weder ein Vorteil noch ein erhöhtes Schadenspotential von hochdosiertem BDP/FF/G gegenüber der zVT.

Morbidität

Für die Bewertung des Zusatznutzens in der Kategorie Morbidität wurden patientenrelevante Endpunkte bezüglich des Auftretens von Asthma-Exazerbationen, der Asthmasymptome und -kontrolle, des Einsatzes von Notfallmedikation sowie von durch Asthma begründete Krankenhausaufenthalte ausgewertet.

Asthma-Exazerbationen

In dieser Kategorie wurden die Raten an schweren sowie mittelschweren Asthma-Exazerbationen und die Zeiten bis zu deren jeweilig erstmaligem Auftreten in den Behandlungsgruppen hochdosiertes BDP/FF/G und hochdosiertes BDP/FF + Tiotropium miteinander verglichen. Zusätzlich wurden in einer Sensitivitätsanalyse die erhobenen Daten bezüglich schwerer und mittelschwerer Asthma-Exazerbationen gepoolt und ebenfalls bezüglich Raten und Zeit bis zum ersten Auftreten verglichen. Bei allen genannten patientenrelevanten Endpunkten sind die Ergebnisse ähnlich und es liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen hochdosiertes BDP/FF/G und hochdosiertes BDP/FF + Tiotropium vor.

Asthmasymptome und -kontrolle

Der Vergleich der Asthmasymptome und -kontrolle zwischen den Gruppen hochdosiertes BDP/FF/G und hochdosiertes BDP/FF + Tiotropium erfolgte bezüglich der patientenrelevanten Endpunkte durchschnittlicher Asthmasymptom-Score, prozentualer Anteil an Asthmasymptom-freien Tagen und prozentualer Anteil an Tagen mit Asthmakontrolle. Dabei wurde jeweils die Veränderung der Werte im Vergleich zur Baseline über den 26- und 52-wöchigen Untersuchungszeitraum der Studie analysiert. In keinem der genannten Endpunkte traten statistisch signifikante Unterschiede auf.

Notfallmedikation

In diesem Vergleich der Behandlungen hochdosiertes BDP/FF/G und hochdosiertes BDP/FF + Tiotropium wurden die patientenrelevanten Endpunkte durchschnittlicher Einsatz der Notfallmedikation Salbutamol und prozentualer Anteil an Tagen ohne Notfallmedikation, jeweils als Veränderung der Werte im Vergleich zur Baseline über den 26- und 52-wöchigen Untersuchungszeitraum der Studie, analysiert. Es traten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen auf.

Krankenhausaufenthalte

Der Vergleich der Behandlungen hochdosiertes BDP/FF/G und hochdosiertes BDP/FF + Tiotropium wurde in dieser Kategorie in den patientenrelevanten Endpunkten Krankenhausaufenthalte, Tage im Krankenhaus, Besuche der Notaufnahme, nicht vorher vereinbarte Besuche von Mitarbeitern der Gesundheitsfürsorge und Behandlungstage mit systemischen Kortikosteroiden durchgeführt. Dabei wurde jeweils die Anzahl der durch Asthma ausgelösten Ereignisse analysiert. Zusätzlich wurde die durchschnittliche Dauer von durch Asthma ausgelösten Behandlungen mit systemischen Kortikosteroiden ausgewertet. Es traten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen auf.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier*EQ-5D-3L-VAS*

In der für die Nutzenbewertung herangezogenen Studie TRIGGER wurden die Symptome der Patienten mit Hilfe des Fragebogens EQ-5D-3L abgefragt. Zusätzlich diente die visuelle Analogskala VAS zur Quantifizierung des Gesundheitsstatus der Patienten. Die Auswertung der Veränderung der VAS in Woche 52 der Behandlung im Vergleich zu Baseline ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen hochdosiertes BDP/FF/G und hochdosiertes BDP/FF + Tiotropium.

Zusammenfassend finden sich in der Endpunktkategorie Morbidität keine Beweise für einen Zusatznutzen von hochdosiertem BDP/FF/G gegenüber der zVT.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität*ACQ-5*

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der für die Nutzenbewertung relevanten Studie TRIGGER mit dem Fragebogen ACQ-7 abgefragt, welcher für das vorliegende Dossier als ACQ-5 als patientenrelevanter Endpunkt für die Nutzenbewertung neu ausgewertet wurde. Weder die Analyse der Veränderung des ACQ-5-Scores in Woche 52 im Vergleich zur Baseline noch des Anteils der ACQ-5 Responder (Verbesserung um mindestens 0,5 Punkte im Vergleich zur Baseline) ergab einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hochdosiertes BDP/FF/G und hochdosiertes BDP/FF + Tiotropium.

Entsprechend finden sich in der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität keine Beweise für einen Zusatznutzen von hochdosiertem BDP/FF/G gegenüber der zVT.

Sicherheit*Unerwünschte Ereignisse*

Als patientenrelevante Endpunkte in der Kategorie unerwünschte Ereignisse (UE) wurden die Gesamtraten der UE, der schwerwiegenden UE (SUE), der schweren UE sowie der Abbrüche der Studienmedikation aufgrund von UE zwischen den Behandlungsgruppen hochdosiertes BDP/FF/G und hochdosiertes BDP/FF + Tiotropium verglichen. Zusätzlich wurde die Zahl der häufigsten UE, SUE sowie schweren UE nach Systemorganklassen (SOC) und *Preferred terms* (PT) des MedDRA verglichen. Es traten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen auf.

Insgesamt zeigte sich bei den unerwünschten Ereignissen weder ein Vorteil noch ein erhöhtes Schadenspotential für hochdosiertes BDP/FF/G gegenüber der Vergleichsbehandlung.

Subgruppenanalysen

Bei den Subgruppenanalysen der dargestellten patientenrelevanten Endpunkte traten bei 189 Testungen insgesamt 8 statistisch signifikante Interaktionsterme auf. Geht man davon aus, dass bei vollständig unabhängigen Testungen zum Signifikanzniveau $p < 0,05$ die Auftretenswahrscheinlichkeit falsch-positiver Tests 5 % beträgt, liegt die Anzahl der positiven Interaktionsterme im Bereich der Menge dieser zu erwartenden falsch-positiven Tests. Entsprechend sollten die Ergebnisse nicht confirmatorisch, sondern lediglich deskriptiv und mit Vorsicht interpretiert werden.

Ebenso ist bei der Interpretation der Ergebnisse zu beachten, dass die signifikanten Interaktionsterme nicht gehäuft in einer Subgruppe über verschiedene Endpunkte auftraten. Auch dies spricht für ein eher zufälliges Auftreten von Signifikanzen. Die Aussagekraft der Subgruppenresultate wird darüber hinaus grundsätzlich dadurch abgeschwächt, dass die Tests post-hoc durchgeführt wurden und die Studie TRIGGER nicht darauf gepowert war, Unterschiede zwischen den Studienmedikationen, die in Subgruppen auftreten, aufzudecken.

Die Vergleiche zwischen hochdosiertem BDP/FF/G und hochdosiertem BDP/FF + Tiotropium ergaben signifikante Vorteile für hochdosiertes BDP/FF/G in den Subgruppen „Reversibilität beim Screening: $\Delta FEV_1 > 200 \leq 400$ mL“ und „Region: Rest der Welt“ für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten mittelschweren Asthma-Exazerbation“ und für die Subgruppen „Alter: ≥ 65 Jahre“ und „Region: Rest der Welt“ im Endpunkt „ACQ-5 Response in Woche 26“.

Nachteile für BDP/FF/G traten in der Subgruppe „Region: Europa“ für den Endpunkt „Rate an mittelschweren Asthma-Exazerbationen“ sowie in der Subgruppe „Reversibilität beim Screening: $\Delta FEV_1 > 200 \leq 400$ mL“ für den Endpunkt „Durchschnittliche Behandlungsdauer (Tage) mit systemischen Kortikosteroiden“ auf.

Aus oben genannten Gründen werden keine Anhaltspunkte dafür gesehen, dass der Zusatznutzen anhand einer dieser Subgruppen statt von der Gesamtstudienpopulation abgeleitet werden müsste.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Formale Bewertung des Zusatznutzens

In der Gesamtschau der patientenrelevanten Endpunkte ergibt sich formal für die Nutzenbewertung von **hochdosiertem** BDP/FF/G: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Für den Vergleich von **mitteldosiertem** BDP/FF/G liegt kein für die frühe Nutzenbewertung geeigneter Vergleich vor; ein Zusatznutzen ist somit auch hier formal nicht belegt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-7 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit Asthma, die mit einer Kombination aus LABA und einem mitteldosierten ICS nicht ausreichend eingestellt sind (mindestens eine Asthma-Exazerbation im letzten Jahr).	Nein
A	Erwachsene Patienten mit Asthma, die mit einer Kombination aus einem LABA und einem hochdosierten ICS nicht ausreichend eingestellt sind (mindestens eine Asthma-Exazerbation im letzten Jahr).	Nein
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Da sich in der Bewertung von mittel- und hochdosiertem BDP/FF/G formal keine Belege für einen Zusatznutzen finden, wird kein Zusatznutzen beansprucht.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Hierbei ist allerdings zu beachten, dass sowohl die zur Nutzenbewertung herangezogene Studie TRIGGER sowie die weitere pivotale Zulassungsstudie TRIMARAN gemäß den Anforderungen der EMA-Richtlinie für Kombinationsarzneimittel mit fixer Dosis darauf ausgelegt waren, den medizinischen Nutzen, Wirksamkeit und Sicherheit, der fixen Wirkstoffkombination BDP/FF/G gegenüber der bereits zugelassenen und etablierten fixen Wirkstoffkombination BDP/FF als sogenannte „*add-on*“-Therapie zu demonstrieren. Außerdem ist zu berücksichtigen, dass zum Zeitpunkt der Planung und Durchführung der Studien TRIGGER und TRIMARAN keine Dossierpflicht für die Kombination BDP/FF/G in der Indikation Asthma bestand und auch nicht für die Zukunft abzusehen war, da diese Kombination bereits für das Indikationsgebiet COPD verfügbar und erstattungsfähig war, aber nicht der frühen Nutzenbewertung unterlag. So waren die Einzelwirkstoffe schon vor 2011 in der Indikation COPD zugelassen und stellen somit bekannte Wirkstoffe im Sinne des Kap. 5 § 1 Abs. 2a VerfO dar. Dies änderte sich erst mit der Änderung von § 2 Absatz 1 Satz 3 Nummer 1, 2. Spiegelstrich der VerfO des G-BA vom 20. Februar 2020, die nach Veröffentlichung im Bundesanzeiger am 8. August 2020 in Kraft getreten ist.

In der Studie TRIGGER wurde dabei BDP jeweils in hoher Dosis, in der Studie TRIMARAN jeweils in mittlerer Dosis eingesetzt. Durch diese beiden, parallel durchgeführten, randomisierten und kontrollierten Studien können Aussagen mit hohem Evidenzgrad bezüglich der Verbesserung der Versorgung von Asthmapatienten, die mit einer Zweifachkombination aus ICS + LABA behandelt werden und deren Asthma unter dieser Behandlung nicht ausreichend kontrolliert ist, getroffen werden.

Lungenfunktion

So wurden in beiden Studien Vorteile mit der Dreifachkombination BDP/FF/G gegenüber der Vergleichsmedikation BDP/FF bezüglich der Verbesserung der Lungenfunktion erzielt. Die erreichten Verbesserungen der Lungenfunktion in den Parametern Prä-Bronchodilatator FEV₁, höchster FEV₁-Wert in den ersten drei Stunden nach Medikationseinnahme bei der Visite und morgendlicher PEF (expiratorischer Spitzenfluss, gemessen mit einem *Peakflowmeter* morgens vor der ersten Einnahme der Studienmedikation) nach 26 Wochen waren sowohl für den Vergleich der Kombinationen mit hochdosiertem als auch mit mitteldosiertem BDP mit der Dreifachkombination BDP/FF/G signifikant größer als mit der Zweifachkombination BDP/FF.

Exazerbationen

In einer gepoolten Analyse der Daten aus den beiden Studien wurde zudem deutlich, dass die Gabe der Dreifachkombination BDP/FF/G im Vergleich mit der Zweifachkombination BDP/FF die Rate pro Patient und Jahr an schweren und mittelschweren Asthma-Exazerbationen signifikant stärker reduzierte (schwer: 23 % weniger; mittelschwer: 12 % weniger; mittelschwer und schwer kombiniert: 14 % weniger). Ebenso verlängerte die Dreifachkombination die Zeit bis zum ersten Auftreten einer schweren bzw. mittelschweren Asthma-Exazerbation signifikant im Vergleich zur Zweifachkombination (schwer: Hazard Ratio (HR) (BDP/FF/G vs. BDP/FF) 0,79, [95%-KI 0,66; 0,95], p-Wert: 0,011, mittelschwer: HR 0,83, [95%-KI 0,74; 0,93], p-Wert: 0,001, mittelschwer und schwer kombiniert: HR 0,82, [95%-KI 0,74; 0,91], p-Wert: 0,002).

Lebensqualität

Neben der Verringerung der Belastung der Patienten durch Asthma-Exazerbationen wurde eine Verbesserung der Asthmasymptomatik der Patienten erreicht, die im direkten Vergleich der hochdosierten Drei- und Zweifachkombinationen in den Parametern Asthmasymptom-freie Tage, Tage mit Asthmakontrolle und ACQ-7 Score zu mehreren Zeitpunkten der Studie signifikant besser mit BDP/FF/G war als mit BDP/FF.

Da schwergradiges und unkontrolliertes Asthma negative Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patienten hat, kann davon ausgegangen werden, dass die Behandlung der Patienten mit BDP/FF/G deren Leidensdruck im Alltag verringert.

Sicherheit

Beide Studien zeigen außerdem, dass die Dreifachkombination gut verträglich ist und keine neuen Sicherheitsereignisse unter der fixen Dreifachkombination BDP/FF/G im Vergleich zur Zweifachkombination BDP/FF auftreten.

Insgesamt sind die Wirksamkeit und Sicherheit von sowohl mittel- als auch hochdosiertem BDP/FF/G eindeutig anhand der pivotalen Studien TRIMARAN und TRIGGER im Rahmen der Zulassung belegt.

Der beschriebene Behandlungserfolg mit der fixen Dreifachkombination BDP/FF/G ist umso bemerkenswerter, als dass sich die Anzahl an schweren Asthma-Exazerbationen in allen Patientengruppen unabhängig von der Behandlung im Vergleich zur Krankheitsgeschichte vor der Studie verringerte. Ebenso hatte bereits die Vereinheitlichung der Behandlung der Patienten vor Beginn der Studienbehandlung in Form einer zweiwöchigen Gabe der fixen Kombination BDP/FF bei vielen Patienten eine Erhöhung des Prä-Bronchodilatator FEV₁-Werts zur Folge.

Diese Beobachtungen stellen heraus, wie wichtig die Adhärenz von Asthmapatienten zu ihrer verschriebenen Medikation ist, um Symptome lindern und die Krankheit kontrollieren zu können. Denn in klinischen Studien im Bereich Asthma sind häufig Therapieerfolge zu beobachten, die wahrscheinlich auf eine durch die Studienbedingungen erhöhte Adhärenz zurückzuführen sind.

Eine hohe Adhärenz im Versorgungsalltag ist unter anderem durch eine einfache Handhabung der Medikation zu erreichen, weswegen Leitlinien für die Medikation ICS + LABA in Stufe 3 der Asthmatherapie Fixkombinationen anstatt freier Kombinationen empfehlen. Die Dreifachfixkombination BDP/FF/G ist entsprechend auch deshalb eine wichtige neue Therapiealternative für Patienten, die bereits eine Kombination aus ICS/LABA als Zweifachfixkombination einnehmen, jedoch keine adäquate Asthmakontrolle erfahren, da sie kein neues Applikatorsystem verwenden müssen, um die Therapieanpassung umsetzen zu können. Ebenso ist die Therapie-Deeskalation nach erreichter Asthmakontrolle zurück zu einer ICS/LABA-Kombination (Foster[®] Dosieraerosol) ohne Wechsel des Inhalationssystems und der Wirkstoffe möglich. Mit Trimbow[®] und Foster[®] ist damit die Therapieeskalation oder -deeskalation innerhalb der Stufen 1 bis 4 des NVL-Asthma-Stufenschemas möglich, ohne ein neues Applikationssystem verwenden zu müssen.

Hierin begründet sich ein bedeutender zu erwartender Vorteil der fixen Dreifachkombination BDP/FF/G gegenüber der bisher im Anwendungsgebiet zugelassenen freien Kombination aus ICS + LABA + Tiotropium im Therapiealltag:

Die freie Kombination der drei Wirkstoffe birgt das Risiko einer reduzierten Therapieadhärenz im Alltag, da sie mit mindestens zwei verschiedenen Inhalatoren und gegebenenfalls mit unterschiedlichen Häufigkeiten eingenommen werden muss. Die fixe Kombination der drei Wirkstoffe BDP/FF/G in einem Inhalator könnte somit im Versorgungsalltag der Patienten durch die einfachere Handhabung zu verbesserter Asthmakontrolle und somit zu einer erhöhten Lebensqualität führen.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Die Zulassung von Trimbow[®] umfasst erwachsene Patienten mit Asthma, deren Erkrankung trotz einer Behandlung mit

a) mitteldosierten ICS und LABA (Trimbow[®] MS) bzw.

b) hochdosierten ICS und LABA (Trimbow[®] HS)

unzureichend kontrolliert ist und bei denen im Vorjahr eine oder mehrere Exazerbationen aufgetreten sind.

Es handelt sich bei Trimbow[®] um eine Dreifachfixkombination der Wirkstoffe Beclometason, Formoterol und Glycopyrronium, und damit um eine neue ICS/LABA/LAMA-Kombination. Damit ist die Therapie mit Trimbow[®] geeignet für Patienten ab der Therapiestufe 4 nach dem medikamentösen Stufenschema der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) Asthma. Für Patienten in dieser Therapiestufe sind Bedarfstherapien mit niedrigdosierten ICS oder SABA und Langzeittherapien mit niedrig- oder mitteldosierten ICS, Leukotrienrezeptor-Antagonisten (LTRA) oder Kombinationen aus niedrigdosierten ICS + LABA, wie sie in den Therapiestufen 1–3 empfohlen werden, nicht mehr ausreichend zur Asthmakontrolle.

Die NVL empfiehlt daher, in der Therapiestufe 4 bevorzugt eine Kombination eines mittel- bis hochdosierten ICS + LABA einzusetzen. Reicht diese Therapie zur Asthmakontrolle nicht aus, sind als Alternative Kombinationen aus mittel- bis hochdosierten ICS + LABA + LAMA empfohlen, wie sie Trimbow[®] MS und Trimbow[®] HS darstellen. Trimbow[®] bietet dabei den Vorteil, diese Therapie in Form der Wirkstoffkombination BDP/FF/G in einem Inhalator zu vereinen. Dies kann zu einer besseren Adhärenz der Patienten und somit einer besseren therapeutischen Wirkung führen als bei freien Kombinationen von ICS + LABA + LAMA, die mit mehreren Inhalatoren eingenommen werden müssen. Die Verfügbarkeit von BDP/FF im identischen Inhalator und mit identischen Wirkstärken macht darüber hinaus gemäß

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Stufenschema eine Therapieeskalation auf BDP/FF/G und ggf. Therapiedeeskalation ohne Wechsel des Inhalationssystems und der Wirkstoffe möglich.

Daher bieten Trimbow[®] MS und HS eine optimale Therapieoption für die beschriebene Zielpopulation der Asthmapatienten ab Therapiestufe 4 der NVL Asthma.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Asthma ist eine chronisch rezidivierende Erkrankung, die mit verschiedenen Therapieoptionen behandelt, jedoch nicht geheilt werden kann. Im Vordergrund der medikamentösen Therapie steht die Reduktion von Symptomen, insbesondere die Vermeidung von Asthma-Exazerbationen. Ein großer Anteil der Patienten erreicht jedoch diese Therapieziele nicht, bzw. nicht dauerhaft und leidet trotz bestehender Therapie unter unkontrolliertem Asthma mit wiederholtem Auftreten von akuten Asthma-Exazerbationen und weiteren krankheitsbedingten Symptomen (z. B. nächtliches Erwachen und Schlafprobleme), was die von den Patienten empfundene gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) deutlich verringert.

Die Gründe für eine unzureichende Asthmakontrolle können patientenindividuell unterschiedlich sein. Bei Patienten, die bereits eine intensive Therapie erhalten, ist die limitierte Anzahl weiterer Therapieoptionen als häufiger Grund zu nennen. Besonders bei Patienten mit langer Krankheitsgeschichte kann es außerdem zu einer Unterversorgung kommen, wenn die Patienten Arztbesuche vermeiden und ein unkontrolliertes Asthma daher erst spät diagnostiziert wird. Außerdem empfinden viele Patienten Asthmasymptome, die eine schlechte Asthmakontrolle zur Folge haben, als Teil ihrer Erkrankung und unterschätzen diese daher. Eine schlechte Inhalationstechnik und komplizierte Inhalationsgeräte können die Medikamentenabgabe und -einnahme zusätzlich beeinträchtigen. Zudem können mehrere inhalative Behandlungen, wie z. B. bei der freien Dreifachtherapie ICS + LABA + LAMA, und komplexe Applikatorsysteme zu einer schlechten Adhärenz beitragen. Bei der Therapieeskalation oder -deeskalation sollte daher, sofern möglich, auch auf eine Einzelinhalationstherapie und eine Kontinuität des verwendeten Applikatorsystems geachtet werden, um die Anwendung für den Patienten zu erleichtern. Eine einfach zu verwendende, bequeme, effektive und an die Bedürfnisse des Patienten angepasste Therapiestrategie kann daher wesentlich zum Behandlungserfolg beitragen.

Die Dreifachfixkombination BDP/FF/G (Trimbow[®]) stellt als neue Therapiealternative für Patienten ab Stufe 4 (nach NVL Asthma), die mit einer Behandlung mit mittel- oder hochdosierte ICS + LABA keine adäquate Asthmakontrolle erfahren, eine entsprechende einfache und flexible Therapieoption dar.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Kombination aus BDP/FF/G ist pharmakologisch aufeinander abgestimmt und der Wirkmechanismus der drei Wirkstoffklassen sehr gut geeignet, um die Asthmasymptome zu reduzieren. Alle drei Wirkstoffe liegen in extrafeiner Formulierung vor, d. h. die Voraussetzung für eine gleichmäßige Ko-Deposition im Lungengewebe ist gegeben. Formoterol ist ein LABA mit einem sehr schnellen Wirkeintritt und daher das präferierte LABA in Kombination mit ICS ab Stufe 1 der NVL Asthma. Aktuell ist BDP/FF/G im AWG Asthma die Dreifachfixkombination mit dem schnellsten Wirkeintritt der LABA-Komponente.

Durch die Kombination der drei Wirkstoffe in einem Inhalator mit einfacher Anwendung ist es möglich, die Therapieadhärenz der Patienten potenziell zu steigern und unerwünschte Nebenwirkungen und Risiken durch die parallele Einnahme von drei Monosubstanzen zu verringern. BDP/FF/G ist außerdem sowohl in einer mittleren als auch einer hohen ICS-Dosierung zugelassen. Dies erleichtert die Therapieeskalation oder -deeskalation, da die Patienten kein neues Applikatorsystem verwenden müssen, um eine ICS-Dosis-Anpassung umsetzen zu können. Sowohl die Eskalation als auch die Deeskalation zu einer ICS/LABA-Kombination (wie z.B. Foster®) ist unproblematisch möglich, ohne ein neues Applikatorsystem verwenden zu müssen. Folglich ist insbesondere für Patienten, die bereits eine Kombination aus BDP/FF als Zweifachfixkombination einnehmen, jedoch keine adäquate Asthmakontrolle erfahren, die Eskalation zu der Dreifachfixkombination BDP/FF/G eine wichtige neue Therapiealternative.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-8 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit Asthma, die mit einer Kombination aus einem LABA und einem mittel- oder hochdosierten ICS nicht ausreichend eingestellt sind (mindestens eine Asthma-Exazerbation im letzten Jahr). ^b	291.937 (262.744 – 321.131)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		
b: Eine separate Betrachtung der Patientenpopulation war mangels fehlender öffentlicher Quellen nicht möglich (siehe Modul 3A).		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Angabe der GKV-Patienten in der Zielpopulation ist mit Unsicherheiten behaftet. Laut Fachinformation ist Trimbow® für Patienten geeignet, wenn sie neben einer unzureichenden Asthmakontrolle mindestens eine Exazerbation innerhalb der vergangenen 12 Monate aufweisen. Dieses Kriterium lässt sich jedoch anhand der zur Verfügung stehenden, öffentlich zugänglichen Quellen nicht hinreichend abbilden. Folglich ist die Ermittlung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation mit Unsicherheiten behaftet. Es handelt sich dabei um eine Überschätzung der Zielpopulation von unbekanntem Ausmaß.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-9 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit Asthma, die mit einer Kombination aus einem LABA und einem mittel- oder hochdosierten ICS nicht ausreichend eingestellt sind (mindestens eine Asthma-Exazerbation im letzten Jahr).	Erwachsene Patienten mit Asthma, die mit einer Kombination aus einem LABA und einem mittel- oder hochdosierten ICS nicht ausreichend eingestellt sind (mindestens eine Asthma-Exazerbation im letzten Jahr). ^b	Zusatznutzen nicht belegt	291.937 (262.744 – 321.131)
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es konnte kein Zusatznutzen unter Heranziehung der formalen Kriterien des G-BAs gegenüber der festgelegten zVT belegt werden.</p>				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-10 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit Asthma, die mit einer Kombination aus LABA und einem mitteldosierten ICS nicht ausreichend eingestellt sind (mindestens eine Asthma-Exazerbation im letzten Jahr)	1.022,97 € ¹
	Erwachsene Patienten mit Asthma, die mit einer Kombination aus LABA und einem hochdosierten ICS nicht ausreichend eingestellt sind (mindestens eine Asthma-Exazerbation im letzten Jahr)	Keine Angabe ¹
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. ¹ Die Angaben der Jahrestherapiekosten beziehen sich ausschließlich auf Trimbow® in der Wirkstärke 87/5/9 µg (MS), da Trimbow® in der Wirkstärke 172/5/9 µg (HS) zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch nicht auf dem deutschen Markt verfügbar ist.		

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit Asthma, die mit einer Kombination aus einem LABA und einem mitteldosierten ICS nicht ausreichend eingestellt sind (mindestens eine Asthma-Exazerbation im letzten Jahr)	Mitteldosiertes ICS + LABA + LAMA oder hochdosiertes ICS + LABA.	Erwachsene 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.	1.143,10 € - 1.743,42 € oder 523,37 € - 1.367,96 €
A	Erwachsene Patienten mit Asthma, die mit einer Kombination aus einem LABA und einem hochdosierten ICS nicht ausreichend eingestellt sind (mindestens eine Asthma-Exazerbation im letzten Jahr)	Hochdosiertes ICS + LABA + LAMA	Erwachsene 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.	1.131,82 € - 2.120,22 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Im Anwendungsgebiet Asthma ist Trimbow[®] anzuwenden als Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit Asthma, die mit einer Kombination aus einem langwirksamen Beta-2-Agonisten und einem mittel- (Trimbow[®] MS) bzw. hochdosierten (Trimbow[®] HS) inhalativen Kortikosteroid nicht ausreichend eingestellt sind und bei denen im vergangenen Jahr mindestens eine Asthma-Exazerbation aufgetreten ist. Neben der Beachtung dieser Indikation sind für die fachgerechte Anwendung von Trimbow[®] noch die Dosierung und Art der Anwendung, Gegenanzeigen, Wechselwirkungen und Nebenwirkungen laut Fachinformationen zu beachten.

Die folgenden Abschnitte enthalten Hinweise aus den Fachinformationen von Trimbow[®] MS und HS, die aufgrund des großen Umfangs fusioniert wurden.

Dosierung und Art der Anwendung

Die empfohlene Dosis beträgt für Erwachsene zwei Inhalationen zweimal täglich. Die maximale Dosis beträgt zwei Inhalationen zweimal täglich. Die Patienten sind anzuweisen, Trimbow[®] jeden Tag anzuwenden, auch wenn sie keine Symptome haben. Falls in dem Zeitraum zwischen zwei Dosen Symptome auftreten, sollte zur sofortigen Linderung ein inhalativer, kurzwirksamer Beta-2-Agonist angewendet werden. Bei der Wahl der Stärke von Trimbow[®] (87/5/9 Mikrogramm oder 172/5/9 Mikrogramm) für die Anfangsdosis sind der Schweregrad der Erkrankung und die vorherige Asthmatherapie einschließlich der Dosis der inhalativen Kortikosteroide (ICS) des Patienten sowie die aktuelle Kontrolle der Asthmasymptome und das Risiko für zukünftige Exazerbationen zu berücksichtigen. Die Patienten sollten regelmäßig von einem Arzt neu beurteilt werden, damit ihre Dosen von Beclometason/Formoterol/Glycopyrronium optimal bleiben und nur auf ärztliche Anweisung geändert werden. Die Dosen sollten auf die geringsten Dosen titriert werden, mit denen eine wirksame Kontrolle der Asthmasymptome aufrechterhalten werden kann.

Bei älteren Patienten (ab 65 Jahren) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Trimbow[®] bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Um die korrekte Anwendung des Arzneimittels sicherzustellen, sollte ein Arzt oder sonstiges medizinisches Fachpersonal dem Patienten zeigen, wie der Inhalator richtig angewendet wird, und auch regelmäßig die richtige Inhalationstechnik des Patienten überprüfen.

Hinweise zur Anwendung***Anwenden des Inhalators***

Die Patienten sollen bei der Inhalation aus dem Inhalator stehen oder aufrecht sitzen. Die nachfolgenden Schritte sollen eingehalten werden:

WICHTIG: Die Schritte 2 bis 5 sollten nicht überhastet vorgenommen werden:

1. Die Patienten sollen die Schutzkappe vom Mundstück entfernen und überprüfen, ob das Mundstück sauber und frei von Schmutz und Staub sowie anderen Fremdkörpern ist.
2. Die Patienten sollen langsam und so tief wie möglich ausatmen, um die Lunge zu leeren.
3. Die Patienten sollen den Inhalator mit dem Behälterboden senkrecht nach oben halten und das Mundstück zwischen die Zähne nehmen, ohne auf das Mundstück zu beißen. Die Lippen sollten dann das Mundstück umschließen, mit der Zunge flach unter dem Mundstück.
4. Gleichzeitig sollen die Patienten langsam und tief durch den Mund einatmen, bis die Lunge gefüllt ist (dies sollte etwa 4–5 Sekunden dauern). Unmittelbar nachdem mit dem Einatmen begonnen wurde, sollen sie fest auf den oberen Teil des Druckbehältnisses drücken, um einen Sprühstoß freizusetzen.
5. Die Patienten sollen dann den Atem so lange wie möglich anhalten, anschließend den Inhalator aus dem Mund nehmen und langsam ausatmen. Sie sollen nicht in den Inhalator hinein ausatmen.
6. Anschließend sollen die Patienten den Dosiszähler bzw. die Dosisanzeige überprüfen, um sicherzugehen, dass dieser/diese entsprechend heruntergezählt hat. Um den zweiten Sprühstoß zu inhalieren, sollten die Patienten den Inhalator etwa 30 Sekunden weiterhin senkrecht halten und anschließend die Schritte 2 bis 6 wiederholen.

Sollte nach der Inhalation ein feiner Nebel aus dem Inhalator oder seitlich aus dem Mund entweichen, so ist die Inhalation ab Schritt 2 zu wiederholen. Nach der Anwendung sollen die Patienten den Inhalator mit der Schutzkappe für das Mundstück verschließen und den Dosiszähler/Dosisanzeiger überprüfen. Nach der Inhalation sollen die Patienten mit Wasser den Mund ausspülen oder gurgeln, ohne es zu schlucken, oder sich die Zähne putzen (siehe auch Abschnitt 4.4).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ersetzen des Inhalators: Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, sich einen neuen Inhalator zu besorgen, wenn der Dosiszähler bzw. der Dosisanzeiger die Zahl „20“ anzeigt. Sie sollten den Inhalator nicht mehr verwenden, wenn der Zähler/Anzeiger den Wert „0“ zeigt, da die noch im Behältnis verbleibende Menge dann möglicherweise nicht mehr ausreicht, um eine vollständige Dosis abzugeben.

Für Patienten mit wenig Kraft in den Händen kann es leichter sein, den Inhalator mit beiden Händen zu halten. Dazu wird das Druckbehältnis mit beiden Zeigefingern von oben und der Boden des Inhalators mit beiden Daumen von unten gehalten. Patienten, die Schwierigkeiten haben, die Aerosolstöße mit der Einatmung zu synchronisieren, können den AeroChamber-Plus-Spacer verwenden, der gemäß der Herstelleranleitung zu reinigen ist. Sie sollen durch ihren Arzt oder Apotheker in die korrekte Anwendung und Pflege ihres Inhalators und Spacers eingewiesen werden und ihre Technik sollte überprüft werden, um eine optimale Abgabe des inhalierten Arzneimittels in die Lunge zu gewährleisten. Dies kann der Patient durch die Verwendung des AeroChamber-Plus-Spacer erreichen, indem er direkt nach Abgeben des Sprühstoßes einen kontinuierlichen langsamen und tiefen Atemzug durch den Spacer macht. Alternativ können die Patienten auch, wie in der Anleitung des Spacers beschrieben, nach Abgabe des Sprühstoßes einfach (durch den Mund) ein- und ausatmen, um so das Arzneimittel aufzunehmen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Die pharmakokinetischen Daten zur einmaligen Dosisgabe (siehe Abschnitt 5.2) haben gezeigt, dass die Anwendung von Trimbow[®] zusammen mit dem AeroChamber-Plus-Spacer im Vergleich zur routinemäßigen Anwendung ohne Spacer die systemische Gesamtexposition (AUC_{0-t}) gegenüber Glycopyrronium erhöht. Die vorliegenden Sicherheitsdaten aus klinischen Langzeitstudien haben jedoch keine bedeutsamen Sicherheitsbedenken ergeben.

Zur regelmäßigen Reinigung des Inhalators sollen die Patienten wöchentlich die Schutzkappe vom Mundstück entfernen und die Außenseite und Innenseite des Mundstücks mit einem trockenen Tuch abwischen. Sie dürfen das Druckbehältnis nicht aus dem Inhalator entfernen und kein Wasser oder andere Flüssigkeiten zur Reinigung des Mundstücks verwenden.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung***Nicht zur Akuttherapie***

Dieses Arzneimittel ist nicht angezeigt zur Behandlung akuter Episoden von Bronchospasmen oder bei einer akuten Verschlimmerung der Erkrankung (d. h. als Notfallmedikation).

Überempfindlichkeit

Nach der Anwendung ist von Überempfindlichkeitsreaktionen vom Soforttyp berichtet worden. Bei Anzeichen auf eine allergische Reaktion und insbesondere Angioödem (einschließlich Schwierigkeiten beim Atmen oder Schlucken sowie Schwellung von Zunge, Lippen und Gesicht), Urtikaria oder Hautausschlag muss die Behandlung unverzüglich beendet und eine alternative Therapie eingeleitet werden.

Paradoxe Bronchospasmus

Es kann ein paradoxer Bronchospasmus auftreten, der mit stärkerem Giemen und Atemnot unmittelbar nach der Anwendung verbunden ist. Dieser sollte sofort mit einem schnell-wirksamen inhalativen Bronchodilatator (zur Bedarfstherapie) behandelt werden. Die Behandlung sollte umgehend beendet, der Patient untersucht und gegebenenfalls eine alternative Therapie eingeleitet werden.

Verschlechterung der Erkrankung

Es wird empfohlen, die Behandlung nicht abrupt zu beenden. Wenn Patienten die Behandlung als ineffektiv empfinden, sollten sie die Behandlung fortsetzen und sich an einen Arzt wenden. Ein zunehmender Gebrauch von Bronchodilatoren als Bedarfstherapie deutet auf eine Verschlechterung der Grunderkrankung hin, was ein Überdenken der Therapie erforderlich macht. Eine plötzliche oder zunehmende Verschlechterung der Symptome ist potenziell lebensbedrohlich und der Patient sollte dringend ärztlich untersucht werden.

Kardiovaskuläre Wirkungen

Aufgrund der Anwesenheit eines langwirksamen Beta-2-Agonisten und eines langwirksamen Muskarin-Antagonisten sollte Trimbow[®] bei Patienten mit den folgenden Erkrankungen mit Vorsicht angewendet werden: Herzrhythmusstörungen, insbesondere atrioventrikulärer Block dritten Grades und Tachyarrhythmien (beschleunigter und/oder unregelmäßiger Herzschlag einschließlich Vorhofflimmern), idiopathische subvalvuläre Aortenstenose, hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie, schwere Herzerkrankungen (insbesondere akuter Myokardinfarkt, ischämische Herzerkrankung, kongestive Herzinsuffizienz), okklusive Gefäßerkrankungen (insbesondere Arteriosklerose), arterielle Hypertonie und Aneurysma. Vorsicht ist außerdem geboten bei der Behandlung von Patienten mit bekannter oder vermuteter Verlängerung des QTc-Intervalls (QTc > 450 Millisekunden bei Männern bzw. > 470 Millisekunden bei Frauen), die angeboren oder durch Arzneimittel hervorgerufen worden sein kann. Patienten, bei denen die beschriebenen kardiovaskulären Erkrankungen diagnostiziert wurden, waren von klinischen Studien mit Trimbow[®] ausgeschlossen. Die begrenzten Daten zu asthmatischen Patienten mit kardiovaskulären Begleiterkrankungen oder Risikofaktoren deuten darauf hin, dass bei diesen Patienten auch das Risiko für Nebenwirkungen wie lokale Pilzinfektionen oder Dysphonie erhöht ist (siehe Abschnitt 4.2). Bei einer Narkose mit halogenierten Anästhetika ist aufgrund des Risikos von Herzrhythmusstörungen darauf zu achten, dass Trimbow[®] mindestens 12 Stunden vor Narkosebeginn nicht mehr angewendet wird. Vorsicht ist außerdem geboten bei der Behandlung von Patienten mit Thyreotoxikose, Diabetes mellitus, Phäochromozytom oder unbehandelter Hypokaliämie.

Systemische Kortikosteroid-Wirkungen

Systemische Wirkungen können bei jedem inhalativen Kortikosteroid auftreten, besonders wenn das Arzneimittel in hohen Dosen über einen längeren Zeitraum verordnet wird. Die Tagesdosis Trimbow® entspricht einer mittelhohen bis hohen Dosis eines inhalativen Kortikosteroids; zudem treten diese Wirkungen viel weniger wahrscheinlich auf als mit oralen Kortikosteroiden. Mögliche systemische Wirkungen sind: Cushing-Syndrom, cushingoide Erscheinungen, Nebennierensuppression, Wachstumsverzögerung, verringerte Knochenmineraldichte und seltener eine Reihe von Auswirkungen auf die Psyche oder das Verhalten, einschließlich psychomotorischer Hyperaktivität, Schlafstörungen, Angstzustände, Depression oder Aggression (vor allem bei Kindern). Trimbow® sollte bei Patienten mit aktiver oder nicht aktiver Lungentuberkulose und bei Patienten mit Mykosen und viralen Infektionen der Atemwege mit Vorsicht angewendet werden.

Hypokaliämie

Durch eine Therapie mit einem Beta-2-Agonisten kann eine potenziell schwerwiegende Hypokaliämie hervorgerufen werden. Dies kann zu kardiovaskulären Nebenwirkungen führen. Bei Patienten mit schwerer Erkrankung ist besondere Vorsicht geboten, da diese Wirkung durch Hypoxie verstärkt werden kann. Eine Hypokaliämie kann auch durch eine Begleitbehandlung mit anderen Arzneimitteln verstärkt werden, die ebenfalls eine Hypokaliämie auslösen können, wie z. B. Xanthinderivate, Steroide und Diuretika (siehe Abschnitt 4.5). Vorsicht ist auch geboten, wenn mehrere Bronchodilatoren als Bedarfstherapie angewendet werden. Bei betroffenen Patienten wird eine Überwachung der Serumkaliumspiegel empfohlen.

Hyperglykämie

Die Inhalation von Formoterol kann zu einer Erhöhung des Blutglukosespiegels führen. Daher ist bei Patienten mit Diabetes während der Behandlung der Blutglukosespiegel gemäß den geltenden Leitlinien zu überwachen.

Anticholinerge Wirkung

Glycopyrronium ist bei Patienten mit Engwinkelglaukom, Prostatahyperplasie oder Harnverhalt mit Vorsicht anzuwenden. Die Patienten sollten über die Anzeichen und Symptome eines akuten Engwinkelglaukoms aufgeklärt und angewiesen werden, die Behandlung zu beenden und sofort ihren Arzt aufzusuchen, sobald sie eines dieser Anzeichen oder Symptome bei sich bemerken. Zudem wird die langfristige gemeinsame Anwendung mit anderen anticholinergikahaltigen Arzneimitteln angesichts der anticholinergen Wirkung von Glycopyrronium nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung, einschließlich Patienten mit dialysepflichtiger terminaler Niereninsuffizienz, vor allem wenn diese mit einer starken Abnahme des Körpergewichts einhergeht, sollte Trimbow® nur dann angewendet werden, wenn der erwartete Nutzen das mögliche Risiko überwiegt (siehe Abschnitt 5.2). Diese Patienten sind auf das Auftreten möglicher Nebenwirkungen zu überwachen.

Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung sollte Trimbow® nur dann angewendet werden, wenn der erwartete Nutzen das mögliche Risiko überwiegt (siehe Abschnitt 5.2). Diese Patienten sind auf das Auftreten möglicher Nebenwirkungen zu überwachen.

Prävention von Infektionen des Mund- und Rachenraums

Um das Risiko einer Candida-Infektion des Mund- und Rachenraums zu vermindern, sollten die Patienten angewiesen werden, nach jeder Inhalation mit Wasser den Mund auszuspülen oder zu gurgeln, ohne es zu schlucken, oder sich die Zähne zu putzen.

Sehstörung

Bei der systemischen und topischen Anwendung von Kortikosteroiden können Sehstörungen auftreten. Wenn ein Patient mit Symptomen wie verschwommenem Sehen oder anderen Sehstörungen vorstellig wird, sollte eine Überweisung des Patienten an einen Augenarzt zur Bewertung möglicher Ursachen in Erwägung gezogen werden; diese umfassen unter anderem Katarakt, Glaukom oder seltene Erkrankungen, wie z. B. zentrale seröse Chorioretinopathie (CSC), die nach der Anwendung systemischer oder topischer Kortikosteroide gemeldet wurden.

Schrittweise Dosisreduktion

Die Patienten sollten regelmäßig von einem Arzt neu beurteilt werden, damit ihre Dosen von Beclometason/Formoterol/Glycopyrronium optimal bleiben und nur auf ärztliche Anweisung geändert werden. Die Dosen sollten auf die geringsten Dosen titriert werden, mit denen eine wirksame Kontrolle der Asthmasymptome aufrechterhalten werden kann.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält 8,856 mg Ethanol pro Sprühstoß, entsprechend 17,712 mg pro zwei Sprühstöße. Es besteht die theoretische Möglichkeit einer Wechselwirkung bei besonders empfindlichen Patienten, die Disulfiram oder Metronidazol erhalten.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen***Pharmakokinetische Wechselwirkungen***

Da Glycopyrronium hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden wird, könnte es möglicherweise zu Wechselwirkungen mit Arzneimitteln kommen, die die renalen Ausscheidungsmechanismen beeinflussen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Die Auswirkungen der Hemmung des organischen Kationentransports (mit Cimetidin als Hemmer der Transporter OCT2 und MATE1) in den Nieren auf die Verteilung von inhaliertem Glycopyrronium zeigte einen begrenzten Anstieg der systemischen Gesamtexposition (AUC_{0-t}) um 16 % und eine geringfügige Abnahme der renalen Clearance um 20 %, die auf die gleichzeitige Anwendung von Cimetidin zurückzuführen waren. Beclometason ist weniger abhängig vom CYP3A-Metabolismus als einige andere Kortikosteroide, und Wechselwirkungen sind im Allgemeinen unwahrscheinlich. Allerdings kann die Möglichkeit systemischer Wirkungen bei der gleichzeitigen Anwendung starker CYP3A-Inhibitoren (z. B.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ritonavir, Cobicistat) nicht ausgeschlossen werden, weshalb bei der Anwendung solcher Arzneimittel Vorsicht geboten ist und eine entsprechende Überwachung empfohlen wird.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen***In Bezug auf Formoterol***

Nicht kardioselektive Betablocker (einschließlich Augentropfen) sind bei Patienten, die Formoterol inhalieren, zu vermeiden. Ist eine solche Gabe zwingend erforderlich, wird die Wirkung von Formoterol vermindert oder aufgehoben.

Die gleichzeitige Anwendung von anderen Beta-adrenergen Arzneimitteln kann potenziell additive Wirkungen haben. Daher ist bei gleichzeitiger Verordnung von anderen Beta-adrenergen Arzneimitteln zusammen mit Formoterol Vorsicht geboten. Die gleichzeitige Behandlung mit Chinidin, Disopyramid, Procainamid, Antihistaminika, Monoaminoxidase-Hemmern, trizyklischen Antidepressiva und Phenothiazinen kann das QT-Intervall verlängern und das Risiko für ventrikuläre Arrhythmien erhöhen. Zusätzlich können L-Dopa, L-Thyroxin, Oxytocin und Alkohol die kardiale Toleranz gegenüber Beta-2-Sympathomimetika beeinträchtigen. Die gleichzeitige Behandlung mit Monoaminoxidase-Hemmern, einschließlich Arzneimitteln mit ähnlichen Eigenschaften, wie z. B. Furazolidon und Procarbazin, kann hypertensive Reaktionen hervorrufen. Bei Patienten, die begleitend eine Narkose mit halogenierten Kohlenwasserstoffen erhalten, besteht ein erhöhtes Risiko für Arrhythmien. Die gleichzeitige Behandlung mit Xanthinderivaten, Steroiden oder Diuretika kann eine mögliche hypokaliämische Wirkung von Beta-2-Agonisten verstärken (siehe Abschnitt 4.4). Bei Patienten, die mit Digitalisglykosiden behandelt werden, kann eine Hypokaliämie die Anfälligkeit für Arrhythmien erhöhen.

In Bezug auf Glycopyrronium

Die langfristige gemeinsame Anwendung von Trimbow[®] mit anderen Anticholinergika-haltigen Arzneimitteln wurde nicht untersucht und wird daher nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Zur Anwendung des Treibmittels Norfluran (HFA134a) beim Menschen während der Schwangerschaft oder Stillzeit gibt es keine Erfahrungen oder Nachweise für Sicherheitsprobleme. In tierexperimentellen Studien zur Wirkung von HFA134a auf die reproduktive Funktion und die embryofetale Entwicklung konnten jedoch keine klinisch relevanten Nebenwirkungen festgestellt werden.

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Trimbow[®] bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Es ist bekannt, dass Glukokortikoide die frühe Schwangerschaft beeinflussen, während Beta-2-Sympathomimetika wie Formoterol tokolytische Wirkungen haben. Daher soll aus Vorsichtsgründen eine Anwendung von Trimbow[®] während der Schwangerschaft und während der Geburt vermieden werden. Trimbow[®] soll nur dann während der Schwangerschaft angewendet werden, wenn der erwartete Nutzen für die Patientin das

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

potenzielle Risiko für das ungeborene Kind überwiegt. Säuglinge und Neugeborene von Müttern, die erhebliche Mengen erhalten, sind auf eine Nebennierensuppression zu überwachen.

Wenn eine Behandlung während der Schwangerschaft erforderlich ist, sollte die geringste wirksame Dosis angewendet werden (s. Abschnitt 4.2).

Es liegen keine relevanten klinischen Daten zur Anwendung von Trimbow® beim Menschen während der Stillzeit vor. Glukokortikoide werden in die Muttermilch ausgeschieden. Es ist zu erwarten, dass Beclometasondipropionat und seine Metaboliten ebenfalls in die Muttermilch ausgeschieden werden. Es ist nicht bekannt, ob Formoterol oder Glycopyrronium (einschließlich ihrer Metaboliten) in die Muttermilch übergehen, sie wurden jedoch in der Milch von säugenden Tieren nachgewiesen. Anticholinergika wie Glycopyrronium können die Laktation möglicherweise unterdrücken. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Trimbow® verzichtet werden soll/die Behandlung mit Trimbow® zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Es wurden keine spezifischen Studien mit Trimbow® zur Sicherheit hinsichtlich der Fertilität beim Menschen durchgeführt. Tierexperimentelle Studien haben eine Beeinträchtigung der Fertilität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Trimbow® hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Nebenwirkungen**Zusammenfassung des Sicherheitsprofils**

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen bei Patienten mit COPD oder Asthma sind Dysphonie (0,3 % bzw. 1,5 %) und orale Candidose (0,8 % bzw. 0,3 %), die üblicherweise unter inhalativen Kortikosteroiden auftreten können; Muskelkrämpfe (0,4 % bzw. 0,2 %), die auf den enthaltenen langwirksamen Beta-2-Agonisten zurückgeführt werden können; und Mundtrockenheit (0,4 % bzw. 0,5 %), eine typische Wirkung von Anticholinergika. Bei asthmatischen Patienten neigen die Nebenwirkungen dazu, in den ersten 3 Monaten nach Einleitung der Therapie gehäuft aufzutreten und bei längerer Anwendung (nach 6 Monaten Behandlung) abzunehmen.

Nebenwirkungen in Zusammenhang mit Beclometasondipropionat/Formoterol/Glycopyrronium, die im Rahmen von klinischen Studien und Post-Marketing-Beobachtungen aufgetreten sind sowie Nebenwirkungen, die für die auf dem Markt erhältlichen Einzelkomponenten bekannt sind, sind nachstehend nach Systemorganklasse und Häufigkeit gelistet.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Unter den beobachteten Nebenwirkungen sind die folgenden typischerweise verbunden mit:

Beclometasondipropionat

Pneumonie, orale Pilzinfektionen, Pilzinfektion der unteren Atemwege, Dysphonie, Rachenreizung, Hyperglykämie, psychiatrische Erkrankungen, Kortisol erniedrigt, verschwommenes Sehen.

Formoterol

Hypokaliämie, Hyperglykämie, Tremor, Palpitationen, Muskelkrämpfe, QT im Elektrokardiogramm verlängert, Blutdruck erhöht, Blutdruck erniedrigt, Vorhofflimmern, Tachykardie, Tachyarrhythmie, Angina pectoris (stabil und instabil), ventrikuläre Extrasystolen, Knotenrhythmus.

Glycopyrronium

Glaukom, Vorhofflimmern, Tachykardie, Palpitationen, Mundtrockenheit, Zahnkaries, Dysurie, Harnretention, Harnwegsinfektion.

Überdosierung

Eine Überdosierung mit Trimbow® kann die typischen Anzeichen und Symptome der Wirkungen der Einzelwirkstoffe zeigen, darunter auch solche, die bei einer Überdosierung anderer Beta-2-Agonisten oder Anticholinergika auftreten und mit den bekannten Klasseneffekten inhalativer Kortikosteroide übereinstimmen (siehe Abschnitt 4.4). Im Falle einer Überdosierung sind die Symptome des Patienten zu behandeln und gegebenenfalls eine geeignete Überwachung einzuleiten.