



IQWiG-Berichte – Nr. 1110

**Beclometason/Formoterol/  
Glycopyrronium  
(Asthma) –**

**Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Dossierbewertung**

Auftrag: A21-18  
Version: 1.0  
Stand: 12.05.2021

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Beclometason/Formoterol/Glycopyrronium (Asthma) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

11.02.2021

## **Interne Auftragsnummer**

A21-18

## **Anschrift des Herausgebers**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8  
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**Medizinisch-fachliche Beratung**

- Thomas Wagner

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

**An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Ulrike Mikulić
- Marco Knellingen
- Matthias Maiworm
- Sabine Ostlender
- Regine Potthast
- Min Ripoll
- Corinna ten Thoren
- Beate Wieseler

**Schlagwörter:** Beclomethason, Formoterol Fumarat, Glycopyrrolat, Asthma, Nutzenbewertung, NCT02676089

**Keywords:** Beclomethasone, Formoterol Fumarate, Glycopyrrolate, Asthma, Benefit Assessment, NCT02676089

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>v</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>vii</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Verlauf des Projekts</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung</b> .....	<b>1</b>
<b>1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments</b> .....	<b>2</b>
<b>2 Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.2 Fragestellung</b> .....	<b>9</b>
<b>2.3 Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit mittel dosierter ICS/LABA-         Vortherapie</b> .....	<b>10</b>
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	10
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....	10
2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	10
<b>2.4 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit hoch dosierter ICS/LABA-         Vortherapie</b> .....	<b>11</b>
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	11
2.4.1.1 Eingeschlossene Studien.....	11
2.4.1.2 Studiencharakteristika.....	11
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....	17
2.4.2.1 Eingeschlossene Endpunkte.....	17
2.4.2.2 Verzerrungspotenzial .....	19
2.4.2.3 Ergebnisse .....	20
2.4.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	25
2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	26
2.4.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene .....	26
2.4.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen.....	27
<b>2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung</b> .....	<b>28</b>
<b>3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b> .....	<b>30</b>
<b>3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch         bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)</b> .....	<b>30</b>
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	30
3.1.2 Therapeutischer Bedarf .....	30
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	31

3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	36
<b>3.2</b>	<b>Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....</b>	<b>36</b>
3.2.1	Behandlungsdauer .....	37
3.2.2	Verbrauch .....	37
3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	37
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	38
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	38
3.2.6	Versorgungsanteile .....	38
<b>4</b>	<b>Zusammenfassung der Dossierbewertung.....</b>	<b>39</b>
<b>4.1</b>	<b>Zugelassene Anwendungsgebiete.....</b>	<b>39</b>
<b>4.2</b>	<b>Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....</b>	<b>39</b>
<b>4.3</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....</b>	<b>40</b>
<b>4.4</b>	<b>Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....</b>	<b>41</b>
<b>4.5</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....</b>	<b>45</b>
<b>5</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>54</b>
	<b>Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen .....</b>	<b>58</b>
	<b>Anhang B – Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen) .....</b>	<b>61</b>

## Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von BDP/Form/Glyc .....	4
Tabelle 3: BDP/Form/Glyc – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	8
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von BDP/Form/Glyc .....	9
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: BDP/Form/Glyc vs. BDP/Form + Tio ....	11
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: BDP/Form/Glyc vs. BDP/Form + Tio .....	12
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: BDP/Form/Glyc vs. BDP/Form + Tio .....	13
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich BDP/Form/Glyc vs. BDP/Form + Tio .....	16
Tabelle 9: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: BDP/Form/Glyc vs. BDP/Form + Tio .....	17
Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: BDP/Form/Glyc vs. BDP/Form + Tio .....	19
Tabelle 11: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: BDP/Form/Glyc vs. BDP/Form + Tio.....	20
Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: BDP/Form/Glyc vs. BDP/Form + Tio.....	21
Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidität, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: BDP/Form/Glyc vs. BDP/Form + Tio .....	22
Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: BDP/Form/Glyc vs. BDP/Form + Tio .....	23
Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: BDP/Form/Glyc vs. BDP/Form + Tio .....	27
Tabelle 16: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von BDP/Form/Glyc im Vergleich zu hoch dosiertem ICS und LABA und LAMA .....	28
Tabelle 17: BDP/Form/Glyc – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	29
Tabelle 18: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	31
Tabelle 19: BDP/Form/Glyc – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	39
Tabelle 20: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	40
Tabelle 21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient.....	41
Tabelle 22: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: BDP/Form/Glyc vs. BDP/Form + Tio.....	59
Tabelle 23: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: BDP/Form/Glyc vs. BDP/Form + Tio.....	60

Tabelle 24: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: BDP/Form/Glyc vs.  
BDP/Form + Tio ..... 60

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ACQ	Asthmakontrollfragebogen
ACT	Asthmakontrolltest
BDP	Beclometason
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions
FEV <sub>1</sub>	forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde
Form	Formoterol
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GINA	Global Initiative for Asthma
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
Glyc	Glycopyrronium
ICS	inhalatives Kortikosteroid
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LABA	Lang wirksamer Beta-2-Agonist
LAMA	Lang wirksamer Muskarinrezeptoragonist
MACE	Major adverse cardiovascular Events (schwerwiegende kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse)
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
Tio	Tiotropium
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Verlauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Beclometason/Formoterol/Glycopyrronium gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 11.02.2021 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

### **1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung**

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

### 1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

<b>Kapitel 2 – Nutzenbewertung</b>	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung</li> </ul>
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail</li> <li>▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht</li> </ul>
<b>Kapitel 3 – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b>	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li> <li>▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)</li> </ul>
<b>Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung</b>	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]</li> </ul>
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]). Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sowie Kommentare zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

## **2 Nutzenbewertung**

### **2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung**

#### **Hintergrund**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Beclometason/Formoterol/Glycopyrronium (BDP/Form/Glyc) gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 11.02.2021 übermittelt.

#### **Fragestellung**

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von BDP/Form/Glyc im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Asthma, deren Erkrankung mit einer Kombination aus einem mittel oder hoch dosierten inhalativen Kortikosteroid (ICS) und einem lang wirksamen Beta-2-Agonisten (LABA) nicht ausreichend kontrolliert ist und bei denen im vergangenen Jahr mindestens 1 Asthma-Exazerbation aufgetreten ist.

Gemäß der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben sich die in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen für die vorliegende Nutzenbewertung.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von BDP/Form/Glyc

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
1	Erwachsene Patientinnen und Patienten, deren Asthma mit einer mittel dosierten ICS/LABA-Therapie nicht ausreichend kontrolliert ist und bei denen im vergangenen Jahr mindestens 1 Asthma-Exazerbation aufgetreten ist	eine patientenindividuelle Therapieeskalation unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Schweregrades der Erkrankung und der Symptomatik unter Auswahl von <sup>b, c</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mittel dosiertes ICS und LABA und LAMA</li> <li>oder</li> <li>▪ hoch dosiertes ICS und LABA</li> </ul>
2	Erwachsene Patientinnen und Patienten, deren Asthma mit einer hoch dosierten ICS/LABA-Therapie nicht ausreichend kontrolliert ist und bei denen im vergangenen Jahr mindestens 1 Asthma-Exazerbation aufgetreten ist	hoch dosiertes ICS und LABA und LAMA <sup>b, c</sup>

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

b. Gemäß G-BA ist das medikamentöse Stufenschema für Erwachsene der Nationalen VersorgungsLeitlinie Asthma (NVL Asthma 2018, 3. Auflage, Version 1) zu berücksichtigen. Der Wortlaut des geplanten Anwendungsgebietes beschränkt das Anwendungsgebiet nicht auf eine bestimmte Stufe der NVL Asthma. Ausgehend vom Wirkstoffcharakter der Kombination Beclometason/Formoterol/Glycopyrronium hat der G-BA die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie nach Stufe 4 der NVL Asthma 2018 infrage kommt, bestimmt. Entsprechend wird dabei vorausgesetzt, dass die Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet als Vortherapie mindestens eine Zweifachkombination (laut NVL Asthma aus mittel dosiertem ICS und LABA) erhielten und damit nicht ausreichend kontrolliert sind. Darüber hinaus wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten, noch nicht die Gabe von Antikörpern infrage kommt.

c. Gemäß G-BA entspricht die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie des Asthmas, wenn noch die Option einer Therapieeskalation besteht, bei unkontrolliertem Asthma nicht einer zweckmäßigen Vergleichstherapie.

BDP: Beclometason; Form: Formoterol; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; Glyc: Glycopyrronium; ICS: Inhalative Kortikosteroide; LABA: Lang wirksame Beta-2-Agonisten; LAMA: Lang wirksame Muskarinrezeptoragonisten; NVL: Nationale VersorgungsLeitlinie; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen.

### Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit mittel dosierter ICS/LABA-Vortherapie

Der pU legt in seinem Dossier keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von BDP/Form/Glyc im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Asthma, deren Erkrankung mit einer Kombination aus einem mittel dosierten ICS und einem LABA nicht ausreichend kontrolliert ist und bei denen im vergangenen Jahr mindestens 1 Asthma-Exazerbation aufgetreten ist, vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von BDP/Form/Glyc gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## **Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit hoch dosierter ICS/LABA-Vortherapie**

### ***Studienpool und Studiendesign***

Zur Bewertung des Zusatznutzens von BDP/Form/Glyc wird für die vorliegende Fragestellung die Studie TRIGGER herangezogen. Die Studie TRIGGER ist eine 3-armige RCT, in der die Dreifachkombination BDP/Form/Glyc mit BDP/Form und BDP/Form + Tiotropium (Tio) verglichen wird. Da die Gabe von Tio in Form von zusätzlichen Inhalationen erfolgte, war die Studie lediglich für die beiden erstgenannten Studienarme verblindet. Von den beiden Vergleichsarmen entspricht lediglich die Dreifachkombination BDP/Form + Tio der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der Vergleichsarm mit der Zweifachkombination BDP/Form wird daher in der Bewertung nicht weiter berücksichtigt.

In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten bis einschließlich 75 Jahre eingeschlossen, deren Asthma trotz Vorbehandlung mit hoch dosiertem ICS und LABA nicht ausreichend kontrolliert war. Die unzureichende Kontrolle war über einen Wert von mindestens 1,5 im Asthmakontrollfragebogen (ACQ)-7-zum Zeitpunkt des Screenings und am Ende der Run-in-Phase definiert. Außerdem sollte bei den Patientinnen und Patienten im Jahr vor dem Studienbeginn mindestens 1 Asthmaexazerbation aufgetreten sein, die eine Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden, einen Besuch der Notaufnahme oder eine Hospitalisierung erforderte. Das forcierte expiratorische Volumen in 1 Sekunde (FEV<sub>1</sub>) der Patientinnen und Patienten musste weniger als 80 % des Sollwerts betragen und im Reversibilitätstest gegenüber dem Vorbehandlungswert auf über 12 % und 200 mL ansteigen.

Nach einer 2-wöchigen Run-in-Phase wurden 573 Patientinnen und Patienten in den Interventionsarm (BDP/Form/Glyc) und 288 in den Vergleichsarm (BDP/Form + Tio) der Studie eingeschlossen, wobei die Randomisierung stratifiziert nach Land erfolgte. Die anschließende Behandlungsdauer betrug 52 Wochen. Die Gabe der Studienmedikationen entsprach den Angaben in den jeweiligen Fachinformationen.

Primäre Endpunkte der Studie TRIGGER sind die Veränderung des FEV<sub>1</sub>-Wertes (Prä-Bronchodilatator) zu Woche 26 und die Anzahl mittelschwerer und schwerer Asthmaexazerbationen über den 52-wöchigen Behandlungszeitraum. Weitere patientenrelevante Endpunkte der Studie sind Gesamtmortalität, schwere Asthmaexazerbationen, Asthmasymptomatik, Gesundheitszustand und unerwünschte Ereignisse (UEs). Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie keine Endpunkte erhoben.

### ***Verzerrungspotenzial***

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie TRIGGER als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der Endpunkte Gesamtmortalität, schwere Asthmaexazerbationen und schwerwiegende kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse (MACE) als niedrig bewertet. Für die Ergebnisse der Endpunkte Asthmasymptomatik (Patiententagebuch), Gesundheitszustand (visuelle Analogskala des European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions [EQ-5D VAS]) und

Abbruch wegen UEs wir das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft. Für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) liegen keine verwertbaren Daten vor.

## ***Ergebnisse***

### *Mortalität*

#### *Gesamtmortalität*

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von BDP/Form/Glyc im Vergleich zu BDP/Form + Tio, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### *Morbidität*

#### *Schwere Asthmaexazerbationen*

Für den Endpunkt schwere Asthmaexazerbationen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von BDP/Form/Glyc im Vergleich zu BDP/Form + Tio, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### *Asthmasymptomatik (erhoben über ein Patiententagebuch)*

Für den Endpunkt Asthmasymptomatik, erhoben über ein Patiententagebuch, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Asthmasymptomatik kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von BDP/Form/Glyc im Vergleich zu BDP/Form + Tio, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### *Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)*

Für den Endpunkt Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von BDP/Form/Glyc im Vergleich zu BDP/Form + Tio, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

In der Studie TRIGGER wurden keine patientenrelevanten Endpunkte der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von BDP/Form/Glyc im Vergleich zu BDP/Form + Tio, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### *Nebenwirkungen*

#### *Abbruch wegen UEs und MACE*

Für die Endpunkte Abbruch wegen UEs und MACE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von BDP/Form/Glyc im Vergleich zu BDP/Form + Tio, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

SUEs

Für den Endpunkt SUEs lagen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von BDP/Form/Glyc im Vergleich zu BDP/Form + Tio, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Zusammenfassend ergeben sich weder positive noch negative Effekte für BDP/Form/Glyc im Vergleich mit hoch dosiertem ICS und LABA und lang wirksamen Muskarinrezeptoragonisten (LAMA). Somit gibt es für erwachsene Patientinnen und Patienten mit Asthma, deren Erkrankung mit einer Kombination aus einem hoch dosierten ICS und LABA nicht ausreichend kontrolliert ist und bei denen im vergangenen Jahr mindestens 1 Asthma-Exazerbation aufgetreten ist, keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von BDP/Form/Glyc gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie hoch dosiertes ICS und LABA und LAMA, ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens der Wirkstoffkombination BDP/Form/Glyc im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patientinnen und Patienten mit Asthma, deren Erkrankung mit einer Kombination aus einem mittel oder hoch dosierten ICS und LABA nicht ausreichend kontrolliert ist und bei denen im vergangenen Jahr mindestens 1 Asthma-Exazerbation aufgetreten ist, keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von BDP/Form/Glyc gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie hoch dosiertes ICS und LABA und LAMA, ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von BDP/Form/Glyc.

Tabelle 3: BDP/Form/Glyc – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Erwachsene Patientinnen und Patienten, deren Asthma mit einer mittel dosierten ICS/LABA-Therapie nicht ausreichend kontrolliert ist bei denen im vergangenen Jahr mindestens 1 Asthma-Exazerbation aufgetreten ist	eine patientenindividuelle Therapieeskalation unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Schweregrades der Erkrankung und der Symptomatik unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mittel dosiertes ICS und LABA und LAMA</li> <li>oder</li> <li>▪ hoch dosiertes ICS und LABA</li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt
2	Erwachsene Patientinnen und Patienten, deren Asthma mit einer hoch dosierten ICS/LABA-Therapie nicht ausreichend kontrolliert ist bei denen im vergangenen Jahr mindestens 1 Asthma-Exazerbation aufgetreten ist	hoch dosiertes ICS und LABA und LAMA	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  BDP: Beclometason; Form: Formoterol; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; Glyc: Glycopyrronium; ICS: Inhalative Kortikosteroide; LABA: Lang wirksame Beta-2-Agonisten; LAMA: Lang wirksame Muskarinrezeptoragonisten</p>			

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## 2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Beclometason/Formoterol/Glycopyrronium (BDP/Form/Glyc) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Asthma, deren Erkrankung mit einer Kombination aus einem mittel oder hoch dosierten inhalativen Kortikosteroid (ICS) und einem lang wirksamen Beta-2-Agonisten (LABA) nicht ausreichend kontrolliert ist und bei denen im vergangenen Jahr mindestens 1 Asthma-Exazerbation aufgetreten ist.

Gemäß der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben sich die in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen für die vorliegende Nutzenbewertung.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von BDP/Form/Glyc

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
1	Erwachsene Patientinnen und Patienten, deren Asthma mit einer mittel dosierten ICS/LABA-Therapie nicht ausreichend kontrolliert ist und bei denen im vergangenen Jahr mindestens 1 Asthma-Exazerbation aufgetreten ist	eine patientenindividuelle Therapieeskalation unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Schweregrades der Erkrankung und der Symptomatik unter Auswahl von <sup>b, c</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mittel dosiertes ICS und LABA und LAMA oder</li> <li>▪ hoch dosiertes ICS und LABA</li> </ul>
2	Erwachsene Patientinnen und Patienten, deren Asthma mit einer hoch dosierten ICS/LABA-Therapie nicht ausreichend kontrolliert ist und bei denen im vergangenen Jahr mindestens 1 Asthma-Exazerbation aufgetreten ist	hoch dosiertes ICS und LABA und LAMA <sup>b, c</sup>

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  
b. Gemäß G-BA ist das medikamentöse Stufenschema für Erwachsene der Nationalen VersorgungsLeitlinie Asthma (NVL Asthma 2018, 3. Auflage, Version 1 [3]) zu berücksichtigen. Der Wortlaut des geplanten Anwendungsgebietes beschränkt das Anwendungsgebiet nicht auf eine bestimmte Stufe der NVL Asthma. Ausgehend vom Wirkstoffcharakter der Kombination Beclometason/Formoterol/Glycopyrronium hat der G-BA die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie nach Stufe 4 der NVL Asthma 2018 infrage kommt, bestimmt. Entsprechend wird dabei vorausgesetzt, dass die Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet als Vortherapie mindestens eine Zweifachkombination (laut NVL Asthma aus mittel dosiertem ICS und LABA) erhielten und damit nicht ausreichend kontrolliert sind. Darüber hinaus wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten, noch nicht die Gabe von Antikörpern infrage kommt.  
c. Gemäß G-BA entspricht die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie des Asthmas, wenn noch die Option einer Therapieeskalation besteht, bei unkontrolliertem Asthma nicht einer zweckmäßigen Vergleichstherapie.

BDP: Beclometason; Form: Formoterol; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; Glyc: Glycopyrronium; ICS: Inhalative Kortikosteroide; LABA: Lang wirksame Beta-2-Agonisten; LAMA: Lang wirksame Muskarinrezeptoragonisten; NVL: Nationale VersorgungsLeitlinie; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

## **2.3 Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit mittel dosierter ICS/LABA-Vortherapie**

### **2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool**

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu BDP/Form/Glyc (Stand zum 14.12.2020)
- bibliografische Recherche zu BDP/Form/Glyc (letzte Suche am 10.12.2020)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu BDP/Form/Glyc (letzte Suche am 11.12.2020)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu BDP/Form/Glyc (letzte Suche am 14.12.2020)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu BDP/Form/Glyc (letzte Suche am 03.03.2021)

In Übereinstimmung mit dem pU wurde durch die Überprüfung keine direkt vergleichende RCT für die vorliegende Fragestellung identifiziert.

### **2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Der pU legt in seinem Dossier keine Daten vor zur Bewertung des Zusatznutzens von BDP/Form/Glyc im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Asthma, deren Erkrankung mit einer Kombination aus einem mittel dosierten ICS und einem LABA nicht ausreichend kontrolliert ist und bei denen im vergangenen Jahr mindestens 1 Asthma-Exazerbation aufgetreten ist. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von BDP/Form/Glyc gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### **2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von BDP/Form/Glyc im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Asthma, deren Erkrankung mit einer Kombination aus einem mittel dosierten ICS und einem LABA nicht ausreichend kontrolliert ist und bei denen im vergangenen Jahr mindestens 1 Asthma-Exazerbation aufgetreten ist, keine Daten vorlegt, ist ein Zusatznutzen von BDP/Form/Glyc gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der im vorliegenden Anwendungsgebiet keinen Zusatznutzen beansprucht.

## 2.4 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit hoch dosierter ICS/LABA-Vortherapie

### 2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu BDP/Form/Glyc (Stand zum 14.12.2020)
- bibliografische Recherche zu BDP/Form/Glyc (letzte Suche am 10.12.2020)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu BDP/Form/Glyc (letzte Suche am 11.12.2020)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu BDP/Form/Glyc (letzte Suche am 14.12.2020)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu BDP/Form/Glyc (letzte Suche am 03.03.2021)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

#### 2.4.1.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: BDP/Form/Glyc vs. BDP/Form + Tio

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie <sup>a</sup> (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge <sup>b</sup> (ja / nein [Zitat])	Publikation (ja / nein [Zitat])
TRIGGER	ja	ja	nein	nein <sup>c</sup>	ja [4,5]	ja [6,7]

a. Studie, für die der pU Sponsor war.

b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse.

c. Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Zugriff auf den Studienbericht in Modul 5 des Dossiers.

BDP: Beclometason; Form: Formoterol; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; Glyc: Glycopyrronium; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; Tio: Tiotropium

#### 2.4.1.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: BDP/Form/Glyc vs. BDP/Form + Tio

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
TRIGGER	RCT, parallel, 3-armig, doppelblind mit einem offenen Studienarm	Erwachsene Patientinnen und Patienten ≤ 75 Jahre mit Asthma <sup>b</sup> , das trotz Vorbehandlung mit hoch dosiertem ICS <sup>c</sup> und LABA <sup>d</sup> nicht ausreichend kontrolliert <sup>e</sup> ist und <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mit ≥ 1 Asthmaexazerbation<sup>f</sup> im Jahr vor Studienbeginn</li> <li>▪ FEV<sub>1</sub> &lt; 80 % des Sollwerts</li> <li>▪ FEV<sub>1</sub>-Anstieg von ≥ 12 % im Reversibilitätstest</li> </ul>	BDP/Form/Glyc (N = 573)  BDP/Form (N = 576) <sup>g</sup>  BDP/Form + Tio (N = 288) <sup>h</sup>	Screening: ≤ 1 Woche  Run-in-Phase: 2 Wochen  Behandlung: 52 Wochen  Nachbeobachtung: keine	221 Studienzentren in Argentinien, Belarus, Bulgarien, Deutschland, Italien, Litauen, Polen, Portugal, Rumänien, Russland, Slowakei, Spanien, Tschechische Republik, Türkei, Ukraine, Ungarn, Vereinigtes Königreich  04/2016–05/2018	primär: 1. Veränderung des Prä-Bronchodilatator FEV <sub>1</sub> -Wertes zu Woche 26 2. Anzahl mittelschwerer / schwerer Asthmaexazerbationen sekundär: Morbidität, UEs

a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.  
 b. Diagnosestellung vor dem 40. Lebensjahr  
 c. > 1000 µg BDP extrafine oder klinisch vergleichbare Dosis eines anderen ICS  
 d. ≤ 4 Wochen vor Screening in unveränderter Tagesdosis: 24 µg Formoterol oder 100 µg Salmoterol oder 25 µg Vilanterol oder klinisch vergleichbare Dosis eines anderen zugelassenen LABA  
 e. definiert über einen ACQ-7-Wert von ≥ 1,5 zum Zeitpunkt des Screenings und am Ende der Run-in-Phase  
 f. dokumentiert durch Verordnung einer systemischen Kortikosteroid-Therapie, Notaufnahme oder stationäre Behandlung  
 g. Der Studienarm bildet nicht die zweckmäßige Therapie ab. Daher ist dieser für die Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt.  
 h. offener Studienarm

ACQ: Asthmakontrollfragebogen; BDP: Beclometason; FEV<sub>1</sub>: forciertes expiratorisches Volumen; Form: Formoterol; Glyc: Glycopyrronium; ICS: inhalative Kortikosteroide; LABA: lang wirksame Beta-2-Agonisten; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; Tio: Tiotropium; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: BDP/Form/Glyc vs. BDP/Form + Tio

Studie	Intervention	Vergleich
TRIGGER	BDP/Form/Glyc, 200/6/12,5 <sup>a</sup> µg, 2-mal täglich 2 Inhalationen	BDP/Form, 200/6 µg, 2-mal täglich 2 Inhalationen + Tio, 2,5 µg, 1-mal täglich 2 Inhalationen
<p><b>Vorbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hoch dosierte ICS<sup>b</sup>/LABA<sup>c</sup>-Kombination in stabiler Dosis über ≥ 4 Wochen vor Screening</li> </ul> <p><b>Behandlung während Run-in-Phase</b> BDP/Form, 200/6 µg, 2-mal täglich 2 Inhalationen</p> <p><b>Erlaubte Begleitbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ inhalatives Salbutamol als Notfallmedikation</li> <li>▪ kurzzeitig<sup>d</sup> bei schweren Asthma-Exazerbationen: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ systemische Kortikosteroide</li> <li>▫ Inhalation von β<sub>2</sub>-Agonisten</li> <li>▫ Inhalation von Kortikosteroiden</li> <li>▫ Antibiotika</li> </ul> </li> <li>▪ Fortführung bei stabiler Dosierung ≥ 1 Monat vor Studienbeginn: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Antihistaminika oder nasale Kortikosteroide</li> <li>▫ Therapien zur Desensibilisierung</li> </ul> </li> <li>▪ Fortführung von sublingualen Immuntherapien</li> </ul> <p><b>Nicht erlaubte asthmabezogene Vor- und Begleitbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ≤ 4 Wochen vor Screening: systemische Kortikosteroide oder ≤ 12 Wochen vor Screening: langsam freigesetzte Kortikosteroide</li> <li>▪ während der Studie: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ andere ICS, inhalative LABA oder Kombinationen von ICS/LABA und / oder LAMA</li> <li>▫ SAMA</li> <li>▫ LAMA</li> <li>▫ Theophylline und andere Asthmamedikamente (z. B. Cromoglicinsäure, Nedocromil, Leukotrien-Rezeptorantagonisten)</li> <li>▫ systemische Anticholinergika</li> </ul> </li> </ul> <p>a. die Dosierungsangabe von 12,5 µg bezieht sich auf Glycopyrroniumbromid und entspricht 10 µg Glycopyrronium  b. &gt; 1000 µg BDP non-extrafine oder klinisch vergleichbare Dosis eines anderen ICS  c. 24 µg Formoterol oder 100 µg Salmoterol oder 25 µg Vilanterol oder klinisch vergleichbare Dosis eines anderen zugelassenen LABA  d. Behandlung ≤ 14 Tage  BDP: Beclometason; Form: Formoterol; Glyc: Glycopyrronium; ICS: inhalative Kortikosteroide; LABA: lang wirksamer Beta-2-Agonist; LAMA: lang wirksamer Muskarinantagonist; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SAMA: kurz wirksamer Muskarinantagonist; Tio: Tiotropium</p>		

### Beschreibung der Studie TRIGGER

Die Studie TRIGGER ist eine 3-armige RCT, in der die Dreifachkombination BDP/Form/Glyc mit BDP/Form und BDP/Form + Tiotropium (Tio) verglichen wird. Da die Gabe von Tio in

Form von zusätzlichen Inhalationen erfolgte, war die Studie lediglich für die beiden erstgenannten Studienarme verblindet.

Von den beiden Vergleichsarmen ist lediglich im Studienarm mit der Dreifachkombination BDP/Form + Tio die zweckmäßige Vergleichstherapie der vorliegenden Nutzenbewertung umgesetzt. Der Vergleichsarm mit der Zweifachkombination BDP/Form wird daher im Folgenden nicht weiter berücksichtigt.

In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten bis einschließlich 75 Jahre eingeschlossen, deren Asthma trotz Vorbehandlung mit hoch dosiertem ICS und LABA nicht ausreichend kontrolliert war. Die unzureichende Kontrolle war über einen Wert von mindestens 1,5 im Asthmakontrollfragebogen (ACQ)-7-zum Zeitpunkt des Screenings und am Ende der Run-in-Phase definiert. Außerdem sollte bei den Patientinnen und Patienten im Jahr vor dem Studienbeginn mindestens 1 Asthmaexazerbation aufgetreten sein, die eine Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden, einen Besuch der Notaufnahme oder eine Hospitalisierung erforderte. Das forcierte expiratorische Volumen in 1 Sekunde (FEV<sub>1</sub>) der Patientinnen und Patienten musste weniger als 80 % des Sollwerts betragen und im Reversibilitätstest gegenüber dem Vorbehandlungswert auf über 12 % und 200 mL ansteigen.

Zu Beginn der Studie TRIGGER wurde in einer 2-wöchigen Run-in-Phase die Behandlung aller Teilnehmenden auf die Zweifachkombination BDP/Form umgestellt. Anschließend erfolgte die randomisierte Zuteilung der Patientinnen und Patienten auf die Studienarme im Verhältnis 2:1 und stratifiziert nach Land. In den Interventionsarm (BDP/Form/Glyc) wurden 573 und in den Vergleichsarm (BDP/Form + Tio) 288 Patientinnen und Patienten eingeschlossen. Die anschließende Behandlungsdauer betrug 52 Wochen. Die Gabe der Studienmedikationen entsprach den Angaben in den jeweiligen Fachinformationen [8-10].

Primäre Endpunkte der Studie TRIGGER sind die Veränderung des FEV<sub>1</sub>-Wertes (Prä-Bronchodilatator) zu Woche 26 und die Anzahl mittelschwerer und schwerer Asthmaexazerbationen über den 52-wöchigen Behandlungszeitraum. Weitere patientenrelevante Endpunkte der Studie sind Gesamtmortalität, schwere Asthmaexazerbationen, Asthmasymptomatik, Gesundheitszustand und unerwünschte Ereignisse (UEs). Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie keine Endpunkte erhoben.

### ***Anmerkung zum Studiendesign***

Gemäß den Empfehlungen der Nationalen VersorgungsLeitlinie (NVL) soll die Asthmakontrolle in regelmäßigen Abständen überprüft und die Therapie gegebenenfalls reduziert werden, um eine Übertherapie zu vermeiden [3]. Der Zeitraum der stabilen Asthmakontrolle soll dabei mindestens 3 Monate betragen. Diese Empfehlung spiegelt sich auch in der Fachinformation von BDP/Form/Glyc wider [9]. In der Studie TRIGGER waren nach der Randomisierung mit Ausnahme kurzzeitiger Behandlung schwerer Exazerbationen keine Adjustierungen der Dosis der Studienmedikation vorgesehen. Somit entspricht die Behandlung in der Studie nicht vollumfänglich den Vorgaben der Leitlinie. Es wird nicht davon

ausgegangen, dass diese Abweichung von den Leitlinienvorgaben relevante Auswirkungen auf die Studienergebnisse hat. So betrifft die Abweichung beide Arme gleichermaßen. Auch ist für mehr als die Hälfte der Patientinnen und Patienten in der Studie eine Dosisreduktion wahrscheinlich nicht angezeigt gewesen, da sie gemäß den Angaben in Modul 4 A im Studienverlauf mindestens 1 schwere oder mittelschwere Exazerbation hatten. Auch die Asthmasymptomatik bestand im Verlauf der Studie in relevantem Umfang fort. Darüber hinaus zielt die Dosisreduktion hauptsächlich auf die Vermeidung von Nebenwirkungen ab und als häufigstes schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) ist die Erkrankung selbst (Asthma) angegeben.

### **Patientencharakteristika der Studie TRIGGER**

Tabelle 8 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich BDP/Form/Glyc vs. BDP/Form + Tio

Studie Charakteristikum Kategorie	BDP/Form/Glyc N <sup>a</sup> = 571	BDP/Form + Tio N <sup>a</sup> = 287
<b>Studie TRIGGER</b>		
Alter [Jahre], MW (SD)	53 (12)	52 (12)
Geschlecht [w / m], %	63 / 37	64 / 36
Abstammung, n (%)		
asiatisch	2 (0,4)	0 (0)
schwarz/afroamerikanisch	0 (0)	0 (0)
weiß	569 (99,6)	286 (99,7)
andere	0 (0)	1 (0,3)
Dauer der Asthmaerkrankung, n (%)		
< 5 Jahre	26 (4,6)	13 (4,5)
5-20 Jahre	180 (31,5)	96 (33,4)
≥ 20 Jahre	365 (63,9)	178 (62,0)
Asthma-Exazerbationen im vorangegangenen Jahr, n (%)		
1	439 (76,9)	229 (79,8)
> 1	132 (23,1)	58 (20,2)
Raucherstatus bei Screening, n (%)		
Exraucher	83 (14,5)	42 (14,6)
Nichtraucher	488 (85,5)	245 (85,4)
FEV <sub>1</sub> (% des Sollwerts), MW (SD)	57,2 (12,6)	56,7 (12,5)
ACQ-7-Score, MW (SD)	2,5 (0,5)	2,4 (0,5)
Therapieabbruch, n (%)	37 (6,5 <sup>b</sup> )	25 (8,7 <sup>b</sup> )
Studienabbruch, n (%)	k. A.	k. A.
a. Anzahl Patientinnen und Patienten in der Safety-Population, die alle randomisierten Patientinnen und Patienten umfasst, die mindestens 1 Dosis der jeweiligen Behandlung erhalten haben. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn die Abweichung relevant ist.		
b. eigene Berechnung		
ACQ: Asthmakontrollfragebogen; BDP: Beclometason; Form: Formoterol; FEV <sub>1</sub> : forciertes expiratorisches Volumen; Glyc: Glycopyrronium; k. A.: keine Angabe; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; Tio: Tiotropium; w: weiblich		

Die demografischen und asthmaspezifischen Charakteristika der Patientinnen und Patienten waren zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar.

Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel 53 bzw. 52 Jahre alt und zu 63 bzw. 64 % weiblich. Die Asthmaerkrankung bestand bei den meisten seit mehr als 20 Jahren. Der ACQ-7-Score lag im Mittel bei 2,5 bzw. 2,4 und der FEV<sub>1</sub> bei rund 57 %. Der Großteil der

Patientinnen und Patienten (77 % bzw. 80 %) hatte im Jahr vor Studienbeginn eine einzige Asthmaexazerbation gehabt.

### Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 9 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 9: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: BDP/Form/Glyc vs. BDP/Form + Tio

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
TRIGGER	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

BDP: Beclometason; Form: Formoterol; Glyc: Glycopyrronium; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; Tio: Tiotropium

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Einschränkungen, die sich durch die fehlende Verblindung ergeben, sind in Abschnitt 2.4.2.2 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

### Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU beschreibt in Modul 4 A, dass 56 % der Patientinnen und Patienten der beiden bewertungsrelevanten Arme der Studie TRIGGER der Subgruppe „Europa“ angehören und somit aus Ländern stammen, die mit dem deutschen Versorgungskontext vergleichbar seien. Weiterhin führt er an, dass die demografischen Parameter in der Studie TRIGGER der aus der Literatur bekannten geschlechtsspezifischen Verteilung im Anwendungsgebiet sowie der beobachteten Altersverteilung in Deutschland entsprechen.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

## 2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

### 2.4.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität

- Gesamtmortalität
- Morbidität
  - schwere Asthmaexazerbationen
  - Asthmasymptomatik erhoben über ein Patiententagebuch
  - Gesundheitszustand gemessen anhand der visuellen Analogskala (VAS) des European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions (EQ-5D)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen
  - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
  - Abbruch wegen UEs
  - schwerwiegende kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse (MACE)
  - ggf. weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 10 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: BDP/Form/Glyc vs. BDP/Form + Tio

Studie	Endpunkte								
	Gesamtmortalität	schwere Asthmaexazerbationen <sup>a</sup>	Asthmasymptomatik (Patiententagebuch)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Abbruch wegen UEs	MACE <sup>b</sup>	Weitere spezifische UEs
TRIGGER	ja	ja	ja	ja	nein <sup>c</sup>	nein <sup>d</sup>	ja	ja	nein <sup>e</sup>
<p>a. definiert als Verschlechterung der Asthmasymptomatik, die eine Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden für mindestens drei Tage notwendig machte.</p> <p>b. Folgende UEs wurden berücksichtigt: akuter Myokardinfarkt (akutes Konorarsyndrom, nicht tödlicher Myokardinfarkt), Schlaganfall (nicht tödlicher Schlaganfall), Tod aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses (Herzstillstand, plötzlicher Tod), Arrhythmie (anhaltend supraventrikulär und anhaltend ventrikulär), Herzinsuffizienz.</p> <p>c. Es wurden keine Endpunkte der Kategorie „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ erhoben. Der vom pU zur Beschreibung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogene ACQ-5 bildet nicht die gesundheitsbezogene Lebensqualität, sondern die Symptomatik der Erkrankung ab.</p> <p>d. keine verwertbaren Daten, da zu einem relevanten Anteil Ereignisse zum PT „Asthma“ miterfasst wurden</p> <p>e. Es wurden keine spezifischen UEs identifiziert.</p> <p>BDP: Beclometason; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; Form: Formoterol; Glyc: Glycopyrronium; MACE: Major adverse cardiovascular Event; PT: bevorzugter Begriff            RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; Tio: Tiotropium; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>									

### 2.4.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 11 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 11: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: BDP/Form/Glyc vs. BDP/Form + Tio

Studie	Studienebene	Endpunkte								
		Gesamtmortalität	schwere Asthmaexazerbationen <sup>a</sup>	Asthmasymptomatik (Patiententagebuch)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Abbruch wegen UEs	MACE	Weitere spezifische UEs
TRIGGER	N	N	N	H <sup>b</sup>	H <sup>b</sup>	– <sup>c</sup>	– <sup>d</sup>	H <sup>b</sup>	N	–
<p>a. definiert als Verschlechterung der Asthmasymptomatik, die eine Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden für mindestens drei Tage notwendig machte.</p> <p>b. fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung</p> <p>c. Endpunkt nicht erhoben</p> <p>d. keine verwertbaren Daten, da zu einem relevanten Anteil Ereignisse zum PT „Asthma“ miterfasst wurden</p> <p>BDP: Beclometason; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; Form: Formoterol; Glyc: Glycopyrronium; H: hoch; MACE: Major adverse cardiovascular Event; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; Tio: Tiotropium; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>										

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse der Endpunkte Gesamtmortalität, schwere Asthmaexazerbationen und MACE als niedrig und für die Ergebnisse der Endpunkte Asthmasymptomatik (Patiententagebuch) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) aufgrund der fehlenden Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung als hoch bewertet. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Endpunkt Abbruch wegen UEs wird, ebenfalls aufgrund der fehlenden Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung, als hoch bewertet. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aller Endpunkte zu Nebenwirkungen als niedrig einschätzt.

Für den Endpunkt SUEs liegen keine verwertbaren Daten vor, da zu einem relevanten Anteil der bevorzugte Begriff (PT) Asthma erfasst wurde, welcher der Grunderkrankung zuzuordnen ist. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der diesen Endpunkt heranzieht und das Verzerrungspotenzial als niedrig einschätzt.

### 2.4.2.3 Ergebnisse

Tabelle 12, Tabelle 13 und Tabelle 14 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von BDP/Form/Glyc mit BDP/Form + Tio bei Patientinnen und Patienten mit Asthma zusammen, deren Erkrankung mit einer Kombination aus einem hoch dosierten ICS und einem LABA nicht ausreichend kontrolliert ist und bei denen im vergangenen Jahr mindestens 1 Asthma-

Exazerbation aufgetreten ist. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Tabellen zu häufigen UEs sind in Anhang A dargestellt.

Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: BDP/Form/Glyc vs. BDP/Form + Tio

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	BDP/Form/Glyc		BDP/Form + Tio		BDP/Form/Glyc vs. BDP/Form + Tio
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
<b>TRIGGER</b>					
<b>Mortalität</b>					
Gesamtmortalität	571	1 (0,2)	287	0 (0)	1,51 [0,06; 36,96]; 0,573
<b>Morbidität</b>					
schwere Asthmaexazerbationen <sup>b</sup> (ergänzend dargestellt)	571	119 (20,8)	287	47 (16,4)	1,27 [0,94; 1,73]; 0,128
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>	keine Endpunkte in dieser Kategorie erhoben				
<b>Nebenwirkungen</b>					
UEs (ergänzend dargestellt)	571	410 (71,8)	287	210 (73,2)	–
SUEs	keine verwertbaren Daten <sup>c</sup>				
Abbruch wegen UEs	571	4 (0,7)	287	2 (0,7)	1,01 [0,19; 5,46]; > 0,999
MACE <sup>d</sup>	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 [11]). 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. definiert als Verschlechterung der Asthmasymptomatik, die eine Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden für mindestens drei Tage notwendig machte.</p> <p>c. keine verwertbaren Daten, da zu einem relevanten Anteil Ereignisse zum PT „Asthma“ erfasst sind.</p> <p>d. folgende UE wurden berücksichtigt: akuter Myokardinfarkt (akutes Konorarsyndrom, nicht tödlicher Myokardinfarkt), Schlaganfall (nicht tödlicher Schlaganfall), Tod aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses (Herzstillstand, plötzlicher Tod), Arrhythmie (anhaltend supraventrikulär und anhaltend ventrikulär), Herzinsuffizienz.</p> <p>BDP: Beclometason; Form: Formoterol; Glyc: Glycopyrronium; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; MACE: Major adverse cardiovascular Event; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; Tio: Tiotropium; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidität, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: BDP/Form/Glyc vs. BDP/Form + Tio

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	BDP/Form/Glyc		BDP/Form + Tio		BDP/Form/Glyc vs. BDP/Form + Tio
	N	adjustierte jährliche Rate [95 %-KI] <sup>a</sup>	N	adjustierte jährliche Rate [95 %-KI] <sup>a</sup>	Ratenverhältnis [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
<b>TRIGGER</b>					
<b>Morbidität</b>					
schwere Asthmaexazerbationen <sup>b</sup>	571	0,27 [0,22; 0,32]	287	0,22 [0,16; 0,29]	1,24 [0,88; 1,75]; 0,214
<p>a. 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>b. definiert als Verschlechterung der Asthmasymptomatik, die eine Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden für mindestens drei Tage notwendig machte.</p> <p>BDP: Beclometason; Form: Formoterol; Glyc: Glycopyrronium; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; Tio: Tiotropium; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidity, stetig) – RCT, direkter Vergleich: BDP/Form/Glyc vs. BDP/Form + Tio

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	BDP/Form/Glyc			BDP/Form + Tio			BDP/Form/Glyc vs. BDP/Form + Tio
	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung MW [95 %-KI]	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung MW [95 %-KI]	MD [95 %-KI]; p-Wert
<b>TRIGGER</b>							
<b>Morbidity</b>							
Anteil an Asthmasymptom- freien Tagen <sup>b</sup> (%)	571	10,16 (23,09)	16,57 [14,30; 18,84] <sup>c</sup>	287	10,78 (26,58)	12,73 [9,51; 15,94] <sup>c</sup>	3,84 [-0,09; 7,78]; 0,055 <sup>c</sup>
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS <sup>b</sup> )	535	67,20 (13,51)	9,49 [8,47; 10,51] <sup>d</sup>	263	68,37 (14,31)	8,83 [7,38; 10,27] <sup>d</sup>	0,66 [-1,11; 2,43]; 0,464 <sup>d</sup>
<p>a. 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>b. 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>c. 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>d. 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>BDP: Beclometason; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; Form: Formoterol; Glyc: Glycopyrronium; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; Tio: Tiotropium; VAS: visuelle Analogskala</p>							

Auf Basis der verfügbaren Daten können für die Endpunkte Gesamtmortalität, schwere Asthmaexazerbationen und MACE maximal Hinweise auf und für die Endpunkte Asthmasymptomatik (Patiententagebuch), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und Abbruch wegen UEs aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

## Mortalität

### Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von BDP/Form/Glyc im Vergleich zu BDP/Form + Tio, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

## **Morbidität**

### ***Schwere Asthmaexazerbationen***

Für den Endpunkt schwere Asthmaexazerbationen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von BDP/Form/Glyc im Vergleich zu BDP/Form + Tio, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

### ***Asthmasymptomatik (erhoben über ein Patiententagebuch)***

#### *Operationalisierung*

Zur Erfassung der Asthmasymptomatik liegen für die Studie TRIGGER sowohl Auswertungen eines elektronischen Patiententagebuchs als auch des ACQ-5 vor. In dem Patiententagebuch, das morgens und abends von den Patientinnen und Patienten auszufüllen war, wird abgefragt ob bzw. mit welchem Schweregrad nächtlich oder tagsüber Symptome aufgetreten sind. Auch werden konkret die Symptome Husten, Keuchen, Brustenge und Atemnot / Kurzatmigkeit erfasst. Der ACQ-5 wurde nach 4, 12, 26, 40 und 52 Wochen der Behandlung ausgefüllt. Die Fragen erfassen ebenfalls die Symptomatik und beziehen sich jeweils auf die letzten 7 Tage. [12].

Beide Instrumente sind geeignet, die Asthmasymptomatik zu erfassen. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse des Patiententagebuchs herangezogen, da dieses täglich ausgefüllt wird und somit die Symptomatik verlässlicher abbildet, während die Fragen des ACQ-5 sich jeweils nur auf die letzten 7 Tage beziehen.

Von den in Modul 4 A zum Patiententagebuch vorgelegten 3 Auswertungen wird die Veränderung zur Run-in-Phase im prozentualen Anteil an Asthmasymptom-freien Tagen (Asthmasymptom-Score = 0 für Tag und Nacht) über den 52-wöchigen Untersuchungszeitraum herangezogen.

#### *Ergebnisse*

Für den Endpunkt Asthmasymptomatik, erhoben über das Patiententagebuch, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Dies stimmt mit den ebenfalls nicht statistisch signifikanten Ergebnissen zum ACQ-5 überein, der jedoch für diese Nutzenbewertung nicht herangezogen wurde (siehe Abschnitt zur Operationalisierung weiter oben). Daraus ergibt sich für den Endpunkt Asthmasymptomatik kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von BDP/Form/Glyc im Vergleich zu BDP/Form + Tio, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der für diesen Endpunkt ebenfalls keinen Zusatznutzen ableitet.

### ***Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)***

Für den Endpunkt Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von BDP/Form/Glyc im Vergleich zu BDP/Form + Tio, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

In der Studie TRIGGER wurden keine patientenrelevanten Endpunkte der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von BDP/Form/Glyc im Vergleich zu BDP/Form + Tio, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Der pU zieht die Ergebnisse des ACQ-5 zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität heran, leitet daraus aber keinen Zusatznutzen ab.

### **Nebenwirkungen**

#### ***Abbruch wegen UEs und MACE***

Für die Endpunkte Abbruch wegen UEs und MACE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von BDP/Form/Glyc im Vergleich zu BDP/Form + Tio, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der jedoch für den Endpunkt Abbruch wegen UEs das Ratenverhältnis zur Bewertung des Zusatznutzens heranzieht.

#### ***SUEs***

Bei der Erfassung der SUEs wurden Ereignisse zum PT „Asthma“ miterfasst. Relevant für die Nutzenbewertung sind allerdings SUEs ohne Ereignisse, die auf die Grunderkrankung zurückzuführen sind. Aus diesem Grund sind die Ergebnisse zum Endpunkt „SUEs“ aus der Studie TRIGGER nicht verwertbar (siehe Tabelle 23 in Anhang A). Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von BDP/Form/Glyc im Vergleich zu BDP/Form + Tio, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies weicht insofern von der Einschätzung des pU ab, als er diesen Endpunkt für die Bewertung heranzieht. Er leitet jedoch aus den Daten keinen höheren oder geringeren Schaden der Intervention ab.

#### **2.4.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren**

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die folgenden Subgruppenmerkmale betrachtet:

- Alter (< 65, ≥ 65)

- Geschlecht (weiblich, männlich)

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal ( $p$ -Wert  $< 0,05$ ) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Für die Endpunkte, zu denen verwertbare Auswertungen vorliegen, wurde gemäß der beschriebenen Methodik keine relevante Effektmodifikation durch das Alter oder das Geschlecht identifiziert.

### **2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [13].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

#### **2.4.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene**

Ausgehend von den in Abschnitt 2.4.2.3 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 15).

Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: BDP/Form/Glyc vs. BDP/Form + Tio

Endpunktkategorie Endpunkt	BDP/Form/Glyc vs. BDP/Form + Tio Ereignisanteil (%) bzw. adjustierte jährliche Rate bzw. mittlere Änderung Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit <sup>a</sup>	Ableitung des Ausmaßes <sup>b</sup>
<b>Mortalität</b>		
Gesamt mortalität	Ereignisanteile: 0,2 % vs. 0 % RR: 1,51 [0,06; 36,96]; p = 0,573	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Morbidität</b>		
schwere Asthmaexazerbationen	adjustierte jährliche Rate: 0,27 vs. 0,22 Ratenverhältnis: 1,24 [0,88; 1,75]; p = 0,214	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Anteil an Asthmasymptom- freien Tagen (%)	mittlere Änderung: 16,57 vs. 12,73 MD: 3,84 [-0,09; 7,78]; p = 0,055	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	mittlere Änderung: 9,49 vs. 8,83 MD: 0,66 [-1,11; 2,43]; p = 0,464	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
Endpunkte aus dieser Kategorie wurden nicht erhoben		
<b>Nebenwirkungen</b>		
SUEs	keine verwertbaren Daten	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	Ereignisanteile: 0,7 % vs. 0,7 % RR: 1,01 [0,19; 5,46]; p > 0,999	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
MACE	Ereignisanteile: 0,5 % vs. 0 % RR: 3,52 [0,18; 68,00]; p = 0,268	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI<sub>o</sub>)</p> <p>BDP: Beclometason; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; Form: Formoterol; Glyc: Glycopyrronium; KI: Konfidenzintervall; KI<sub>o</sub>: obere Grenze des Konfidenzintervalls; MACE: Major adverse cardiovascular Event; MD: Mittelwertdifferenz; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; Tio: Tiotropium; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>		

### 2.4.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 16 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 16: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von BDP/Form/Glyc im Vergleich zu hoch dosiertem ICS und LABA und LAMA

Positive Effekte	Negative Effekte
–	–
BDP: Beclometason; Form: Formoterol; Glyc: Glycopyrronium; ICS: Inhalative Kortikosteroide; LABA: Lang wirksame Beta-2-Agonisten; LAMA: Lang wirksame Muskarinrezeptoragonisten	

Es ergeben sich weder positive noch negative Effekte für BDP/Form/Glyc im Vergleich mit hoch dosiertem ICS und LABA und lang wirksamen Muskarinrezeptoragonisten (LAMA). Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu SUEs liegen keine bzw. keine verwertbaren Daten vor.

Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patientinnen und Patienten mit Asthma, deren Erkrankung mit einer Kombination aus einem hoch dosierten ICS und LABA nicht ausreichend kontrolliert ist und bei denen im vergangenen Jahr mindestens 1 Asthma-Exazerbation aufgetreten ist, keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von BDP/Form/Glyc gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie hoch dosiertes ICS und LABA und LAMA.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der im vorliegenden Anwendungsgebiet keinen Zusatznutzen beansprucht.

## 2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 17 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von BDP/Form/Glyc im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 17: BDP/Form/Glyc – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Erwachsene Patientinnen und Patienten, deren Asthma mit einer mittel dosierten ICS/LABA-Therapie nicht ausreichend kontrolliert ist bei denen im vergangenen Jahr mindestens 1 Asthma-Exazerbation aufgetreten ist	eine patientenindividuelle Therapieeskalation unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Schweregrades der Erkrankung und der Symptomatik unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mittel dosiertes ICS und LABA und LAMA</li> <li>oder</li> <li>▪ hoch dosiertes ICS und LABA</li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt
2	Erwachsene Patientinnen und Patienten, deren Asthma mit einer hoch dosierten ICS/LABA-Therapie nicht ausreichend kontrolliert ist bei denen im vergangenen Jahr mindestens 1 Asthma-Exazerbation aufgetreten ist	hoch dosiertes ICS und LABA und LAMA	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  BDP: Beclometason; Form: Formoterol; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; Glyc: Glycopyrronium; ICS: Inhalative Kortikosteroide; LABA: Lang wirksame Beta-2-Agonisten; LAMA: Lang wirksame Muskarinrezeptoragonisten</p>			

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### 3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

#### 3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

##### 3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung Asthma bronchiale stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß den Fachinformationen. Demnach ist BDP/Form/Glyc 87µg/5µg/9µg angezeigt zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Asthma, die mit einer Kombination aus einem LABA und einem mittel dosierten ICS nicht ausreichend eingestellt sind und bei denen im vergangenen Jahr mindestens 1 Asthma-Exazerbation aufgetreten ist [14].

BDP/Form/Glyc 172µg/5µg/9µg ist angezeigt zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Asthma, die mit einer Kombination aus einem LABA und einem hoch dosierten ICS nicht ausreichend eingestellt sind und bei denen im vergangenen Jahr mindestens 1 Asthma-Exazerbation aufgetreten ist [9].

Gemäß der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie unterteilt sich die Zielpopulation in 2 Fragestellungen.

- erwachsene Patientinnen und Patienten, deren Asthma mit einer mittel dosierten ICS/LABA-Therapie nicht ausreichend kontrolliert ist und bei denen im vergangenen Jahr mindestens 1 Asthma-Exazerbation aufgetreten ist (Fragestellung 1)
- erwachsene Patientinnen und Patienten, deren Asthma mit einer hoch dosierten ICS/LABA-Therapie nicht ausreichend kontrolliert ist und bei denen im vergangenen Jahr mindestens 1 Asthma-Exazerbation aufgetreten ist (Fragestellung 2)

Der G-BA hat die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Patientinnen und Patienten bestimmt, für die eine Therapie nach Stufe 4 NVL Asthma [3] infrage kommt. Entsprechend wird vorausgesetzt, dass die Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet als Vortherapie mindestens eine Zweifachkombination (aus mittel dosiertem ICS und LABA) erhielten und damit nicht ausreichend kontrolliert sind. Darüber hinaus wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten noch nicht für die Gabe von Antikörpern infrage kommen.

Zur Aufteilung der Zielpopulation in die beiden Fragestellungen gemäß den oben genannten Vorgaben des G-BA finden sich keine Angaben in Modul 3 A des Dossiers.

##### 3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU gibt an, dass bei Patientinnen und Patienten mit Asthma bronchiale, die unter Behandlung mit Therapien der Stufe 4 des medikamentösen Stufenschemas keine adäquate

Asthmakontrolle erreichen, ein hoher therapeutischer Bedarf besteht, da sie in alltäglichen Aktivitäten stark beeinträchtigt werden.

### 3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte. Das Vorgehen des pU wird zusammenfassend in Tabelle 18 dargestellt und im Anschluss näher erläutert.

Tabelle 18: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil [%]	Ergebnis (Patientenzahl)
1	Erwachsene Bevölkerung in Deutschland	–	69 700 000
2	Erwachsene mit Asthma	6,83	4 760 510
3	Erwachsene mit Asthma unter Therapie mit mittel oder hoch dosierten ICS + LABA	19,34	920 683
4	Erwachsene mit unkontrolliertem Asthma unter Therapie mit mittel oder hoch dosierten ICS + LABA	36,38	334 944
5	GKV-Anteil	87,16	291 937 [262 744–321 131] <sup>a</sup>

a. Angabe in Klammern unter Berücksichtigung einer Unsicherheitsspanne von  $\pm 10\%$ .  
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; ICS: inhalative Kortikosteroide; LABA: lang wirksames Beta-2-Sympathomimetikum; pU: pharmazeutischer Unternehmer

#### Schritt 1: Erwachsene Bevölkerung in Deutschland

In einem 1. Schritt legt der pU die Anzahl der erwachsenen Bevölkerung in Deutschland auf Basis der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamts (Variante 2: Moderate Entwicklung – G2L2W2) mit ca. 69,7 Millionen zugrunde [15].

#### Schritt 2: Erwachsene mit Asthma

Zur Ermittlung der Prävalenz von Asthma legt der pU 4 verschiedene Literaturangaben zugrunde [16-19] und ermittelt daraus einen Mittelwert von 6,83 %. Der pU entnimmt dabei folgende Angaben aus der Literatur:

Im Rahmen der DEGS1-Studie (Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland) [17] wurden zwischen 2008 und 2011 mittels eines standardisierten, computergestützten ärztlichen Interviews 7988 erwachsene Personen zu verschiedenen ärztlichen Diagnosen befragt. Eine Absicherung der Selbstangaben erfolgte dabei unter anderem über ärztliche Befunde. Die in der Studie ermittelte 12-Monats-Prävalenz des Asthma bronchiale lag bei 5,0 %.

In der Survey-Studie „Gesundheit in Deutschland aktuell“ wurden vom Robert Koch-Institut zwischen November 2014 bis Juli 2015 24 061 erwachsene Personen zu ihrem

Krankheitsgeschehen schriftlich oder online über einen ausgefüllten Fragebogen befragt [18]. Die 12-Monats-Prävalenz des Asthma bronchiale wurde dabei auf 6,2 % geschätzt.

Im Nutzenbewertungsverfahren zu Benralizumab [19] wurde eine Auswertung von GKV-Routinedaten durch das Institut für angewandte Gesundheitsforschung beauftragt. Die Forschungsdatenbank enthält Daten von rund 4 Millionen Versicherten aus ungefähr 75 gesetzlichen Krankenkassen. Ausgehend von allen Patientinnen und Patienten in der Forschungsdatenbank, die im Jahr 2015 durchgängig versichert waren (3 961 429), wurde die GKV-Zielpopulation in mehreren Schritten hergeleitet. In die weitere Analyse wurden nur erwachsene Versicherte eingeschlossen, die im Jahr 2015 eine stationäre Haupt- oder Nebendiagnose oder ambulant gesicherte Diagnose gemäß Internationaler statistischer Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation (ICD-10-GM) für Asthma erhalten haben (J45.-, J46). Auf Basis dieser Analyse wurde für die deutsche Gesamtbevölkerung eine Diagnoseprävalenz von 10,28 % berichtet.

Akmatov et al. (2018) [16] nutzten als Datengrundlage die vertragsärztlichen Abrechnungsdaten aller GKV-Versicherten (soweit diese nicht ausschließlich in selektivvertraglichen Konstellationen betreut wurden) des Zentralinstituts für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland der Jahre 2009 bis 2016. Dabei wurde Asthma definiert als eine 2-malige gesicherte Diagnose nach ICD-10-GM Codierung J45, wobei alle Subkodierungen (J45.0, J45.1, J45.8 und J45.9) in die Analyse einbezogen wurden. Für das Jahr 2016 lagen Daten von 70 416 019 Versicherten vor, aus der sich für die erwachsene Bevölkerung eine 1-Jahres-Prävalenz von 5,85 % für Asthma ergab.

### **Schritt 3: Erwachsene mit Asthma unter Therapie mit mittel oder hoch dosierten ICS + LABA**

Um den Anteil der Erwachsenen mit mittel oder hoch dosierten ICS + LABA an allen Erwachsenen mit Asthma zu ermitteln, berechnet der pU auf Basis von 6 internationalen Studien einen ungewichteten Mittelwert von 19,34 % [19-23]:

Im Nutzenbewertungsverfahren zu Benralizumab [19] wurde in der GKV-Routinedatenanalyse ein Anteil von 17,9 % unter Therapie mit mittel oder hoch dosierten ICS + LABA berichtet.

In der Studie von Vianello et al. (2019) wurde die Prävalenz von Asthma in der italienischen Bevölkerung (ab 6 Jahren) auf Basis der Global Initiative for Asthma (GINA)-Stufen 4 und 5 untersucht [23]. Unter den 103 138 Personen mit Asthma erhielten 5782 Patientinnen und Patienten im Zeitraum von 2011 bis 2016 eine Therapie mit ICS + LABA sowie einem weiteren Medikament, was einem Anteil von 5,6 % entspricht.

In der französischen Kohortenstudie „Cohorte Obstruction Bronchique et Asthme“, die 2018 von Nordon et al. veröffentlicht wurde, gingen Daten von 988 erwachsenen Asthmapatientinnen und -patienten ein [21]. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Asthma, die für mindestens 12 Monate eine Behandlung erhielten, welche den GINA-Stufen 4

oder 5 zugeordnet wurde (und demnach laut pU mit mittel- bis hoch dosierten ICS + LABA behandelt wurden) lag bei 30,6 %.

In der Publikation von Settipane et al. (2019) wurde der Anteil von Asthmapatientinnen und -patienten der GINA-Stufen 4 oder 5 im Alter von  $\geq 12$  Jahren in den USA [22] betrachtet. Von den 605 614 Asthmapatientinnen und -patienten konnten insgesamt 92 027 Personen den GINA-Stufen 4 oder 5 zugeordnet werden. Daraus resultierte eine Prävalenz für Asthmapatientinnen und -patienten unter Therapie mit mittel- bis hoch dosierten ICS + LABA von 15,2 %.

Huserau et al. publizierte 2018 eine Analyse von kanadischen Patientinnen und Patienten, deren Daten über einen Zeitraum von 2010 und 2014 erhoben wurden [20]. Von den eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wiesen 8203 eine gesicherte Asthmediagnose auf, von denen 768 Patientinnen und Patienten mittel bis hoch dosierte ICS + LABA erhielten. Demnach ergibt sich laut pU ein Anteil von 27,38 %.

#### **Schritt 4: Erwachsene mit unkontrolliertem Asthma unter Therapie mit mittel oder hoch dosierten ICS + LABA**

Auf Basis verschiedener Quellen berechnet der pU den Anteil der Erwachsenen mit unkontrolliertem Asthma und weist einen Mittelwert von 36,38 % aus [24-29].

Im Disease-Management-Programm der KV Nordrhein wurden insgesamt 98 461 erwachsene Personen mit Asthma betreut. Im Qualitätssicherungsbericht des Jahres 2018 wurde bei 88 300 (89,7 %) der erwachsenen Patientinnen und Patienten eine gute Symptomkontrolle berichtet [29]. Entsprechend lag bei 10,3 % der Patientinnen und Patienten eine unzureichende Symptomkontrolle und damit laut pU ein unkontrolliertes Asthma vor.

In der Publikation von Bücken et al. (2015) wurde eine Befragung zur Versorgungslage in Deutschland durchgeführt, in der 8000 zufällig ausgewählte Patientinnen und Patienten im Jahr 2010 zu ihrer Einschätzung der Asthmakontrolle postalisch befragt wurden [28]. Bei der Befragung lag die Definition von unkontrolliertem, bzw. teilweise kontrolliertem Asthma der NVL Asthma zugrunde. Von 2565 zurückgeschickten und ausgewerteten Fragebogen gaben 49,2 % der Befragten an, unter unkontrolliertem Asthma zu leiden.

In der Publikation von Kondla et al. (2016) erfolgte die Bewertung der Asthmakontrolle anhand des Asthmakontrolltests (ACT) [24]. Dabei wurden 2350 erwachsene Asthmapatientinnen und -patienten mithilfe eines Fragebogens darum gebeten, eine Einschätzung zu ihrer bestehenden Asthmakontrolle zu geben. Insgesamt gaben 55,8 % (169 von 382 Patientinnen und Patienten in der finalen Analyse) der Patientinnen und Patienten die mit ICS + LABA behandelt wurden an, unter einem schlecht kontrollierten Asthma (ACT < 20) zu leiden.

Auch in der Arbeit von Ritz et al. (2016) [25] wurde der ACT angewendet. Hier gaben von 459 eingeschlossenen deutschen Asthmapatientinnen und -patienten im Alter von 16 bis 85 Jahren

20,3 % ein nicht gut kontrolliertes Asthma an (ACT zwischen 16 und 19) und 24,6 % ein schlecht kontrolliertes Asthma ( $ACT \leq 15$ ). Insgesamt empfanden demnach 44,9 % der Patientinnen und Patienten ihre Erkrankung als unkontrolliert.

In der Studie von von Bülow et al. (2014) [26] handelt es sich um eine Registeruntersuchung von 61 583 Patientinnen und Patienten mit Asthma aus Dänemark. Der pU entnimmt dieser Studie einen Anteil von 19,6 % Patientinnen und Patienten mit unkontrolliertem Asthma bezogen auf alle Patientinnen und Patienten mit schwerem Asthma.

In die „International cross-sectional and longitudinal assessment on asthma control“ -Studie wurden 8111 Asthmapatientinnen und -patienten aus 12 europäischen Ländern (einschließlich Deutschland) im Zeitraum von Mai 2012 bis Oktober 2013 eingeschlossen [27]. Mithilfe des Asthmakontrollfragebogens ACQ-6 wurden die Patientinnen und Patienten zu ihrer Einschätzung der Asthmakontrolle befragt. Dabei gaben 38,5 % der Patientinnen und Patienten an, unter unkontrolliertem Asthma zu leiden.

### **Schritt 5: GKV-Anteil**

Der pU ermittelt einen GKV-Anteil von 87,16 % [15,30] und überträgt diesen auf die Anzahl der Patientenzahl aus Schritt 4. Unter Berücksichtigung einer Unsicherheitspanne von  $\pm 10$  % gibt der pU eine Anzahl von 262 744 bis 321 131 (Mittelwert 291 937) Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation an.

### **Bewertung des Vorgehens des pU**

Das Vorgehen des pU zur Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch weitgehend nachvollziehbar. Folgende maßgeblichen methodischen Aspekte sind bei der Herleitung der Zielpopulation jedoch kritisch zu sehen:

#### ***Zu Schritt 2) Erwachsene mit Asthma***

Laut pU beträgt die Diagnoseprävalenz des Asthmas im Nutzenbewertungsverfahren zu Benralizumab 10,28 %. In dieser Diagnoseprävalenz sind aber auch Patientinnen und Patienten unter 18 Jahren enthalten, die nicht in das Anwendungsgebiet von BDP/Form/Glyc fallen.

#### ***Zu Schritt 3) Erwachsene mit Asthma unter Therapie mit mittel oder hoch dosierten ICS + LABA***

In die Studie von Vianello et al. (2019) wurde Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 6 Jahren eingeschlossen [23]. Ein Teil der betrachteten Population fällt jedoch nicht in das Anwendungsgebiet von BDP/Form/Glyc. Weiterhin geht aus der Studie nicht hervor, wie viele erwachsene Patientinnen und Patienten sich mit ICS + LABA sowie einem weiteren Medikament behandeln lassen haben. Der pU beschreibt korrekt, dass die Definition damit enger gefasst wird, da ausschließlich Patienten eingeschlossen wurden, die bereits mit 3 Medikamenten behandelt wurden. Der Anteilswert ist daher mit Unsicherheit behaftet.

Aus der Studie von Nordon et al. (2018), Settipane et al. (2019) und Huserau et al. (2018) geht nicht eindeutig hervor, wie hoch der Anteil der Patientinnen und Patienten ist, die tatsächlich mit einem mittel oder hoch dosierten ICS + LABA behandelt worden sind. Der pU operationalisiert dies ausschließlich dadurch, dass die Patientinnen und Patienten sich mindestens in der GINA-Stufe 4 befinden. Aus der Publikation von Nordon et al. (2018) ist beispielsweise zu entnehmen, dass Patientinnen und Patienten in der Studie eingeschlossen worden sind, die Omalizumab erhalten haben, was Stufe 5 der NVL Asthma entspricht [3]. Nach den Vorgaben des G-BA sollen aber diejenigen Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation berücksichtigt werden, für die eine Therapie nach Stufe 4 der NVL Asthma infrage kommt.

Aus der Publikation von Huserau et al. (2018) [20] entnimmt der pU, dass der Anteilswert der Patientinnen und Patienten, die mit mittel oder hoch dosierten ICS + LABA behandelt wurden bei 27,38 % liegt. Dies ist nicht nachvollziehbar. Unter Berücksichtigung der Angaben in der Publikation liegt der Anteilswert bei 9,36 %. Wird dieser Wert bei der Mittelwertberechnung berücksichtigt, so ergibt sich für Schritt 3 ein Anteilswert von 15,73 %, statt 19,34 %.

#### ***Zu Schritt 4) Erwachsene mit unkontrolliertem Asthma unter Therapie mit mittel oder hoch dosierten ICS + LABA***

Der pU zieht zudem in diesem Berechnungsschritt für unkontrolliertes Asthma Anteilswerte zur Mittelwertbildung heran, bei denen aus der Beschreibung der Studien nicht eindeutig hervorgeht, ob die Patientinnen und Patienten mit mittel oder hoch dosierten ICS + LABA behandelt wurden. Bei Übertragung dieses Mittelwerts ergibt sich eine Unsicherheit, da in den verwendeten Anteilswerten auch Patientinnen und Patienten berücksichtigt sein können, die niedrig dosierte ICS + LABA erhalten haben und demnach nicht in die Zielpopulation fallen.

Der pU entnimmt aus der Studie von von Bülow et al. (2014) [26], dass 19,6 % der Patientinnen und Patienten unter schwerem unkontrolliertem Asthma litten. Darin wurde der Anteil der Patientinnen und Patienten, die innerhalb eines Jahres mindestens 1 Exazerbation hatten, operationalisiert durch die (einmalige) Verschreibung von Prednisolon oder der Besuch einer Notaufnahme bzw. einen Krankenhausaufenthalt im Laufe eines Jahres. Der anhand dieser Studie ermittelte Anteilswert ist mit Unsicherheit behaftet, da sich bei der vom pU gewählten Operationalisierung zum unkontrollierten Asthma ein abweichender Anteilswert aus der Publikation entnehmen lässt.

Schließlich schränkt der pU die Patientenpopulation nicht weiter auf diejenigen Patientinnen und Patienten ein, bei denen im vergangenen Jahr mindestens 1 Asthma-Exazerbation aufgetreten ist. Durch die Nichtberücksichtigung dieser Operationalisierung kommt es zu einer Überschätzung der Zielpopulation.

Unter Berücksichtigung der aufgeführten Unsicherheiten sind die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation insgesamt überschätzt.

Zur Aufteilung der Zielpopulation in die beiden Fragestellungen gemäß den oben genannten Vorgaben des G-BA finden sich keine Angaben in Modul 3 A des Dossiers

### **Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten**

Für die Prävalenz des Asthmas geht der pU von einem leichten jährlichen Anstieg aus. Grundlage für seine Prognose ist der Anstieg der Prävalenz auf Basis der Publikation von Akmatov et al. (2018) [16].

#### **3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 19 in Verbindung mit Tabelle 20.

### **3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)**

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapien festgelegt:

- Fragestellung 1 (erwachsene Patientinnen und Patienten, deren Asthma mit einer mittel dosierten ICS/LABA-Therapie nicht ausreichend kontrolliert ist und bei denen im vergangenen Jahr mindestens 1 Asthma-Exazerbation aufgetreten ist):
  - eine patientenindividuelle Therapieeskalation unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Schweregrades der Erkrankung und der Symptomatik unter Auswahl von
    - mittel dosiertes ICS und LABA und LAMA oder
    - hoch dosiertes ICS und LABA
- Fragestellung 2 (erwachsene Patientinnen und Patienten, deren Asthma mit einer hoch dosierten ICS/LABA-Therapie nicht ausreichend kontrolliert ist und bei denen im vergangenen Jahr mindestens 1 Asthma-Exazerbation aufgetreten ist):
  - hoch dosiertes ICS und LABA und LAMA

Der pU stellt neben den Jahrestherapiekosten für BDP/Form/Glyc die Jahrestherapiekosten für folgende Wirkstoffe dar:

- mittel oder hoch dosiertes ICS: Beclometason, Budesonid, Ciclesonid, Fluticason, Mometason
- LABA: Salmeterol, Formoterol
- mittel oder hoch dosierte Fixkombinationen aus ICS plus LABA: Beclometason/Formoterol, Budesonid/Formoterol, Fluticason/Formoterol, Fluticason/Salmeterol, Fluticason/Vilanterol, Mometason/Indacaterol

- LAMA: Tiotropium
- hoch dosierte Fixkombination aus ICS plus LABA plus LAMA: Mometason/Indacaterol/Glycopyrronium

### 3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer sind nachvollziehbar, plausibel und entsprechen den Fachinformationen [8-10,14,31-49].

### 3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch sind nachvollziehbar, plausibel und entsprechen den Fachinformationen [8-10,14,31-49].

Bei den ICS geht der pU entsprechend der Vorgaben des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie von einer mittel oder hoch dosierten Behandlung aus. Dabei berücksichtigt der pU außer den Fachinformationen zusätzlich die Empfehlungen für mittlere und hohe Dosierungen bei Erwachsenen nach der NVL Asthma 2020 [3]:

#### **mittel dosierte Behandlung**

Der pU setzt bei Beclometason (feine Partikelgröße) eine Tagesdosis von 400 µg [48] an und bei Budesonid eine Tagesdosis von 800 µg [40]. Der Leitlinie [3] sind allerdings für diese Wirkstoffe Dosierungsspannen zu entnehmen, die in der Untergrenze auch einen geringeren Verbrauch erlauben. Bei Ciclesonid legt der pU eine Tagesdosis von 160 µg [33] und bei Budesonid/Formoterol eine Tagesdosis von 640/18 µg [49] zugrunde.

#### **hoch dosierte Behandlung**

Der pU setzt bei Beclometason (feine Partikelgröße) eine Tagesdosis von 800 µg [48] an bei Budesonid eine Tagesdosis von 1600 µg [40] und bei Ciclesonid eine Tagesdosis von 640 µg [33]. Der Leitlinie [3] sind allerdings für diese Wirkstoffe Dosierungsspannen zu entnehmen, die in der Untergrenze auch einen geringeren Verbrauch erlauben. Für Budesonid/Formoterol legt er eine Tagesdosis von 1280/36 µg [49] zugrunde.

### 3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von BDP/Form/Glyc 87µg/5µg/9µg sowie der zweckmäßigen Vergleichstherapien geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.01.2021 wieder. Für BDP/Form/Glyc 172µg/5µg/9µg gibt der pU keine Kosten an, da es zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung nicht auf dem deutschen Markt verfügbar ist. Auch zum Zeitpunkt der Dossierbewertung (15.03.2021) liegt kein Eintrag in Lauer-Taxe vor.

Der pU berücksichtigt bei der Kostenberechnung von Budesonid, Fluticason (mittel dosiert), Formoterol, Beclometason/Formoterol, Budesonid/Formoterol und Fluticason/Vilanterol

abzugsfähige Rabatte auf Grundlage des Festbetrags gemäß § 130a SGB V nicht. Dies führt zu einer Überschätzung der Kosten.

Der pU berücksichtigt bei der Kostenberechnung von Beclometason, Fluticason (hoch dosiert), Salmeterol und Fluticason/Salmeterol einen Rabatt auf Basis des Festbetrags, welcher jedoch nicht dem Rabatt gemäß § 130a SGB V entspricht. Für Beclometason und Fluticason/Salmeterol ergeben sich dadurch niedrigere Kosten, für Fluticason (hoch dosiert) und Salmeterol höhere Kosten.

Die Kostenberechnungen von BDP/Form/Glyc und den anderen zweckmäßigen Vergleichstherapien sind korrekt.

### **3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Der pU gibt korrekt an, dass bei keinem der dargestellten Wirkstoffe zusätzliche GKV-Leistungen notwendig sind.

### **3.2.5 Jahrestherapiekosten**

Die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten beinhalten nur die Arzneimittelkosten.

Der pU ermittelt für BDP/Form/Glyc 87µg/5µg/9µg Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 1022,97 €. Diese Angabe ist plausibel. Für BDP/Form/Glyc 172µg/5µg/9µg gibt der pU keine Jahrestherapiekosten an, da es zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung nicht auf dem deutschen Markt verfügbar ist. Auch zum Zeitpunkt der Dossierbewertung (01.03.2021) liegt kein Eintrag in Lauer-Taxe vor.

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten findet sich in Tabelle 21 in Abschnitt 4.4.

Die Jahrestherapiekosten von Formoterol, Budesonid, Fluticason (bei mittlerer Dosierung) Beclometason/Formoterol, Budesonid/Formoterol und Fluticason/Vilanterol sind aufgrund der vom pU nicht berücksichtigten Rabatte gemäß § 130a SGB V überschätzt.

Die Jahrestherapiekosten von Beclometason, Fluticason (bei hoher Dosierung) und Fluticason/Salmeterol sind in der Größenordnung plausibel.

Die Jahrestherapiekosten von Salmeterol sind unterschätzt, da der pU nicht den korrekten Rabatt gemäß § 130a SGB V berücksichtigt hat.

Die Jahrestherapiekosten von den anderen zweckmäßigen Vergleichstherapien sind plausibel.

### **3.2.6 Versorgungsanteile**

Der pU macht aufgrund mangelnder Datenlage keine quantitativen Angaben zu den Versorgungsanteilen von BDP/Form/Glyc, geht aber von einem geringen Versorgungsanteil aus.

## 4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

### 4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

BDP/Form/Glyc ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Asthma, die mit einer Kombination aus einem LABA und einem mittel dosierten oder hoch dosierten ICS nicht ausreichend eingestellt sind und bei denen im vergangenen Jahr mindestens eine Asthma-Exazerbation aufgetreten ist.

### 4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 19 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 19: BDP/Form/Glyc – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Erwachsene Patientinnen und Patienten, deren Asthma mit einer mittel dosierten ICS/LABA-Therapie nicht ausreichend kontrolliert ist und bei denen im vergangenen Jahr mindestens 1 Asthma-Exazerbation aufgetreten ist	eine patientenindividuelle Therapieeskalation unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Schweregrades der Erkrankung und der Symptomatik unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> <li>• mittel dosiertes ICS und LABA und LAMA</li> <li>oder</li> <li>• hoch dosiertes ICS und LABA</li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt
2	Erwachsene Patientinnen und Patienten, deren Asthma mit einer hoch dosierten ICS/LABA-Therapie nicht ausreichend kontrolliert ist und bei denen im vergangenen Jahr mindestens 1 Asthma-Exazerbation aufgetreten ist	hoch dosiertes ICS und LABA und LAMA	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

BDP: Beclometason; Form: Formoterol; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; Glyc: Glycopyrronium; ICS: Inhalative Kortikosteroide; LABA: Lang wirksame Beta-2-Agonisten; LAMA: Lang wirksame Muskarinrezeptoragonisten; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### 4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 20: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup>	Kommentar
BDP/Form/Glyc	erwachsene Patientinnen und Patienten mit Asthma, die mit einer Kombination aus einem LABA und einem mittel oder hoch dosierten ICS nicht ausreichend eingestellt sind und bei denen im vergangenen Jahr mindestens 1 Asthma-Exazerbation aufgetreten ist Davon:	291 937 [262 744–321 131]	Insgesamt sind die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation überschätzt.  Zur Aufteilung der Zielpopulation in die beiden Fragestellungen finden sich keine Angaben in Modul 3 A des Dossiers.
	erwachsene Patientinnen und Patienten, deren Asthma mit einer mittel dosierten ICS/LABA-Therapie nicht ausreichend kontrolliert ist und bei denen im vergangenen Jahr mindestens 1 Asthma-Exazerbation aufgetreten ist (Fragestellung 1)	keine Angabe	
	erwachsene Patientinnen und Patienten, deren Asthma mit einer hoch dosierten ICS/LABA-Therapie nicht ausreichend kontrolliert ist und bei denen im vergangenen Jahr mindestens 1 Asthma-Exazerbation aufgetreten ist (Fragestellung 2)	keine Angabe	
a. Angabe des pU BDP/Form/Glyc: Beclometason/Formoterol/Glycopyrronium; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; ICS: inhalative Kortikosteroide; LABA: lang wirksames Beta-2-Sympathomimetikum; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

#### 4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin beziehungsweise Patient in € <sup>a</sup>	Kommentar
BDP/Form/Glyc	erwachsene Patientinnen und Patienten, deren Asthma mit einer mittel dosierten ICS/LABA-Therapie nicht ausreichend kontrolliert ist und bei denen im vergangenen Jahr mindestens 1 Asthma-Exazerbation aufgetreten ist (Fragestellung 1)	1022,97	Die Angabe des pU zu den Jahrestherapiekosten ist plausibel.
mittel dosiertes ICS und LABA und LAMA			
mittel dosiertes ICS			
Beclometason		110,03	Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten von Ciclesonid und Mometason sind plausibel und für Beclomethason in der Größenordnung plausibel.
Budesonid		150,43	
Fluticason		151,99	Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten von Budesonid und Fluticason sind überschätzt.
Ciclesonid		95,63	
Mometason		149,16	
LABA			
Salmeterol		342,86–685,71	Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten von Salmeterol sind unterschätzt, da der pU nicht den korrekten Rabatt gemäß § 130a SGB V berücksichtigt hat. Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten von Formoterol sind überschätzt.
Formoterol		332,39–664,79	
mittel dosierte Fixkombinationen aus ICS plus LABA			
Beclometason/Formoterol		991,16	Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten von Beclometason/Formoterol, Budesonid/Formoterol, Fluticason/Vilanterol sind überschätzt.
Budesonid/Formoterol		594,59	
Fluticason/Formoterol		425,43	Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten von sind Fluticason/Formoterol und Mometason/Indacaterol sind plausibel und für Fluticason/Salmeterol in der

Tabelle 21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin beziehungsweise Patient in € <sup>a</sup>	Kommentar
Fluticason/Salmeterol		390,83	Größenordnung plausibel.
Fluticason/Vilanterol		418,86	
Mometason/Indacaterol		445,14	
hoch dosiertes ICS und LABA			
hoch dosiertes ICS			Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten von Ciclesonid und Mometason sind plausibel und von Beclometason und Fluticason in der Größenordnung plausibel. Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten von Budesonid sind überschätzt.
Beclometason		220,06	
Budesonid		300,86	
Fluticason		238,59	
Ciclesonid		382,52	
Mometason		298,33	
LABA			Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten von Salmeterol sind unterschätzt, da der pU nicht den korrekten Rabatt gemäß § 130a SGB V berücksichtigt hat. Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten von Formoterol sind überschätzt.
Salmeterol		342,86–685,71	
Formoterol		332,39–664,79	
hoch dosierte Fixkombinationen aus ICS plus LABA			Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten von Beclometason/Formoterol, Budesonid/Formoterol und Fluticason/Vilanterol sind überschätzt. Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten von Fluticason/Formoterol und Mometason/Indacaterol sind plausibel und für Fluticason/Salmeterol in der Größenordnung plausibel.
Beclometason/Formoterol		1367,96	
Budesonid/Formoterol		1189,17	
Fluticason/Formoterol		736,49	
Fluticason/Salmeterol		523,37	
Fluticason/Vilanterol		549,04	
Mometason/Indacaterol		598,72	
LAMA			Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten von Tiotropium sind plausibel.
Tiotropium		752,27	

Tabelle 21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin beziehungsweise Patient in € <sup>a</sup>	Kommentar
BDP/Form/Glyc	erwachsene Patientinnen und Patienten, deren Asthma mit einer hoch dosierten ICS/LABA-Therapie nicht ausreichend kontrolliert ist und bei denen im vergangenen Jahr mindestens 1 Asthma-Exazerbation aufgetreten ist (Fragestellung 2)	Keine Angabe	Für Bec/Form/Glyc 172µg/5µg/9µg gibt der pU keine Jahrestherapiekosten an, da es zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung nicht auf dem deutschen Markt verfügbar ist. Auch zum Zeitpunkt der Dossierbewertung (01.03.2021) liegt kein Eintrag in Lauer-Taxe vor.
hoch dosiertes ICS und LABA und LAMA			
hoch dosiertes ICS			Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten von Ciclesonid und Mometason sind plausibel und von Beclometason und Fluticason in der Größenordnung plausibel.
Beclometason		220,06	
Budesonid		300,86	Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten von Budesonid sind überschätzt.
Fluticason		238,59	
Ciclesonid		382,52	
Mometason		298,33	
LABA			Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten von Salmeterol sind unterschätzt, da der pU nicht den korrekten Rabatt gemäß § 130a SGB V berücksichtigt hat.
Salmeterol		342,86–685,71	Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten von Formoterol sind überschätzt.
Formoterol		332,39–664,79	
hoch dosierte Fixkombinationen aus ICS plus LABA			Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten von Beclometason/Formoterol, Budesonid/Formoterol und Fluticason/Vilanterol sind überschätzt.
Beclometason/Formoterol		1367,96	Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten von Fluticason/Formoterol und Mometason/Indacaterol sind plausibel und für Fluticason/Salmeterol in der Größenordnung plausibel.
Budesonid/Formoterol		1189,17	
Fluticason/Formoterol		736,49	
Fluticason/Salmeterol		523,37	
Fluticason/Vilanterol		549,04	

Tabelle 21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin beziehungsweise Patient in € <sup>a</sup>	Kommentar
Mometason/Indacaterol		598,72	
LAMA			Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten von Tiotropium sind plausibel.
Tiotropium		752,27	
hoch dosierte Fixkombination aus ICS plus LABA plus LAMA			Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten von Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat sind plausibel.
Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/ Mometasonfuroat		1131,82	

a. Angaben des pU. Die Jahrestherapiekosten entsprechen ausschließlich den Arzneimittelkosten.

BDP/Form/Glyc: Beclometason/Formoterol/Glycopyrronium; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; ICS: inhalative Kortikosteroide; LABA: lang wirksames Beta-2-Sympathomimetikum; LAMA: lang wirksamer Muskarinrezeptor-Antagonist; NVL: Nationale VersorgungsLeitlinie; pU: pharmazeutischer Unternehmer

#### **4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

*„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.*

*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).*

*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 Trimbrow® zusammen mit dem AeroChamber-Plus-Spacer im Vergleich zur routinemäßigen Anwendung ohne Spacer die systemische Gesamtexposition ( $AUC_{0-1}$ ) 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 lebens-bedrohlich 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 Myokard-infarkt, 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 Knochen-mineraldichte 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*

*inhalierem Glycopyrronium zeigte einen begrenzten Anstieg der systemischen Gesamtexposition ( $AUC_{0-1}$ ) 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. 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, einschließ-lich 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 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.*

*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.“*

## 5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma; 4. Auflage, 2020; Version 1 [online]. 2020 [Zugriff: 23.10.2020]. URL: <https://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/asthma/asthma-4aufl-vers1-lang.pdf>.
4. Chiesi Farmaceutici. A 52 week, randomized, double blind, multinational, multicentre, active controlled, 3-arm parallel group trial comparing CHF 5993 200/6/12.5 µg pMDI (fixed combination of extrafine beclometasone dipropionate plus formoterol fumarate plus glycopyrronium bromide) to CHF 1535 200/6 µg pMDI (fixed combination of extrafine beclomethasone dipropionate plus formoterol fumarate) alone or on top of open-label tiotropium 2.5 µg Respimat in patients with asthma uncontrolled on high doses of inhaled corticosteroids in combination with long-acting β<sub>2</sub>-agonists [online]. [Zugriff: 05.03.2021]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2015-000717-40](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000717-40).
5. Chiesi Farmaceutici. TRIPLE in Asthma hiGH strenGth vErsus Ics/Laba hs and tiotRopium (TRIGGER) [online]. 2020 [Zugriff: 05.03.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02676089>.
6. Singh D, Virchow JC, Canonica GW et al. Determinants of response to inhaled extrafine triple therapy in asthma: analyses of TRIMARAN and TRIGGER. *Respir Res* 2020; 21(1): 285. <https://dx.doi.org/10.1186/s12931-020-01558-y>.
7. Virchow J, Kuna P, Paggiaro P et al. Single inhaler extrafine triple therapy in uncontrolled asthma (TRIMARAN and TRIGGER): two double-blind, parallel-group, randomised, controlled phase 3 trials. *Lancet* 2019; 394 (10210): 1737-1749. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32215-9](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32215-9).
8. Boehringer Ingelheim International. Spiriva Respimat.
9. Chiesi Farmaceutici. Trimbrow 172 Mikrogramm/5 Mikrogramm/9 Mikrogramm Druckgasinhalation, Lösung.
10. Chiesi. FOSTER 200 Mikrogramm/6 Mikrogramm pro Inhalation Druckgasinhalation, Lösung.

11. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574. [https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).
12. Juniper EF, Svensson K, Mork AC et al. Measurement properties and interpretation of three shortened versions of the asthma control questionnaire. *Respir Med* 2005; 99(5): 553-558. <https://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2004.10.008>.
13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2021]. URL: [https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden\\_version-6-0.pdf](https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf).
14. Chiesi Farmaceutici. Trimbrow 87 Mikrogramm/5 Mikrogramm/9 Mikrogramm Druckgasinhalation, Lösung.
15. Statistisches Bundesamt. 14. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung für Deutschland. Variante 2: Moderate Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, Lebenserwartung und Wanderung (G2L2W2) [online]. 2020 [Zugriff: 18.11.2020]. URL: <https://service.destatis.de/bevoelkerungspyramide/>.
16. Akmatov MK, Holstiege J, Steffen A et al. Diagnoseprävalenz und -inzidenz von Asthma bronchiale – Ergebnisse einer Studie mit Versorgungsdaten aller gesetzlich Versicherten in Deutschland (2009-2016) [online]. 2018. URL: <https://www.versorgungsatlas.de/themen/alle-analysen-nach-datum-sortiert/?tab=6&uid=92>.
17. Langen U, Schmitz R, Steppuhn H. Häufigkeit allergischer Erkrankungen in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2013; 56: 698-706. <https://dx.doi.org/10.1007/s00103-012-1652-7>.
18. Steppuhn H, Kuhnert R, Scheidt-Nave C. 12-Monats-Prävalenz von Asthma bronchiale bei Erwachsenen in Deutschland. *Journal of Health Monitoring* 2017; 2(3): 36-45. <https://dx.doi.org/10.17886/RKI-GBE-2017-052>.
19. Astra Zeneca. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Benralizumab (Fasenra) Modul 3A [online]. 2018 [Zugriff: 23.10.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2306/2018-02-14\\_Modul3A\\_Benralizumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2306/2018-02-14_Modul3A_Benralizumab.pdf).
20. Husereau D, Goodfield J, Leigh R et al. Severe, eosinophilic asthma in primary care in Canada: a longitudinal study of the clinical burden and economic impact based on linked electronic medical record data. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2018; 14: 15. <https://dx.doi.org/10.1186/s13223-018-0241-1>.
21. Nordon C, Grimaldi-Bensouda L, Pribil C et al. Clinical and economic burden of severe asthma: A French cohort study. *Respir Med* 2018; 144: 42-49. <https://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2018.10.002>.
22. Settignano RA, Kreindler JL, Chung Y et al. Evaluating direct costs and productivity losses of patients with asthma receiving GINA 4/5 therapy in the United States. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2019; 123(6): 564-572. <https://dx.doi.org/10.1016/j.anai.2019.08.462>.

23. Vianello A, Caminati M, Andretta M et al. Prevalence of severe asthma according to the drug regulatory agency perspective: An Italian experience. *World Allergy Organ J* 2019; 12(4): 100032-100032. <https://dx.doi.org/10.1016/j.waojou.2019.100032>.
24. Kondla A, Glaab T, Pedersini R et al. Asthma control in patients treated with inhaled corticosteroids and long-acting beta agonists: A population-based analysis in Germany. *Respir Med* 2016; 118: 58-64. <https://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2016.07.012>.
25. Ritz T, Wittchen HU, Klotsche J et al. Asthma Trigger Reports Are Associated with Low Quality of Life, Exacerbations, and Emergency Treatments. *Ann Am Thorac Soc* 2016; 13(2): 204-211. <https://dx.doi.org/10.1513/AnnalsATS.201506-390OC>.
26. von Bülow A, Kriegbaum M, Backer V et al. The prevalence of severe asthma and low asthma control among Danish adults. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014; 2(6): 759-767. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jaip.2014.05.005>.
27. Braido F, Brusselle G, Guastalla D et al. Determinants and impact of suboptimal asthma control in Europe: The International Cross-sectional and Longitudinal Assessment on Asthma Control (LIAISON) study. *Respir Res* 2016; 17(1): 51. <https://dx.doi.org/10.1186/s12931-016-0374-z>.
28. Bücken B, Löscher S, Schürer C et al. Asthma in Deutschland: Versorgungslage aus Patientensicht. Eine Fragebogenstudie zum Disease-Management-Programm Asthma. *Dtsch Med Wochenschr* 2015; 140(6): e60-66. <https://dx.doi.org/10.1055/s-0041-101012>.
29. Groos S, Kretschmann J, Macare C et al. Qualitätsbericht 2018 - Disease-Management-Programme in Nordrhein; Herausgeber: Nordrheinische Gemeinsame Einrichtung Disease-Management-Programme GbR [online]. 2018 [Zugriff: 23.10.2020]. URL: [https://www.kvno.de/fileadmin/shared/pdf/print/berichte/dmp-berichte/qualbe\\_dmp18.pdf](https://www.kvno.de/fileadmin/shared/pdf/print/berichte/dmp-berichte/qualbe_dmp18.pdf).
30. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung -Kennzahlen und Faustformeln- (Stand: Juli 2019) [online]. 2019 [Zugriff: 23.10.2020]. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/KF2019Bund\\_Juli\\_2019.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2019Bund_Juli_2019.pdf).
31. Aliud Pharma. Salmeterol/Fluticasonpropionat AL 50 Mikrogramm/100 Mikrogramm/-50 Mikrogramm/250 Mikrogramm einzeldosiertes Pulver zur Inhalation. 2020.
32. Aliud Pharma. Salmeterol/Fluticasonpropionat AL 50 Mikrogramm/500 Mikrogramm einzeldosiertes Pulver zur Inhalation. 2020.
33. AstraZeneca. Alvesco 80 Mikrogramm und 160 Mikrogramm Druckgasinhalation, Lösung.
34. Chiesi. Foster 100/6 Mikrogramm Druckgasinhalation.
35. GlaxoSmithKline. Flutide Diskus.
36. GlaxoSmithKline. Serevent Dosier-Aerosol Serevent Diskus.
37. GlaxoSmithKline. Viani Diskus.

38. GlaxoSmithKline. Relvar Ellipta 184 Mikrogramm/22 Mikrogramm.
39. GlaxoSmithKline. Relvar Ellipta 92 Mikrogramm/22 Mikrogramm.
40. Meda Pharma. Novopulmon 200 Mikrogramm Novolizer Novopulmon 400 Mikrogramm Novolizer.
41. Meda Pharma. Formatrix 6 Mikrogramm Novolizer Formatrix 12 Mikrogramm Novolizer.
42. Hexal. FlutiHEXAL 125 / 250 Mikrogramm/Sprühstoß Druckgasinhalation, Suspension.
43. MSD Sharp & Dohme. ASMANEX Twisthaler.
44. Mundipharma. flutiform 250 Mikrogramm/10 Mikrogramm pro Sprühstoß Druckgasinhalation, Suspension.
45. Mundipharma. flutiform 125 Mikrogramm/5 Mikrogramm pro Sprühstoß Druckgasinhalation, Suspension.
46. Novartis Europharm. Aectura Breezhaler. 2020.
47. Novartis Pharma. Enerzair Breezhaler. 2020.
48. Orion. Beclomet Easyhaler.
49. Orion. Bufori Easyhaler 320 Mikrogramm/9 Mikrogramm pro Inhalation Pulver zur Inhalation.

## **Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen**

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs und SUEs Ereignisse für Systemorganklassen (SOCs) und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtrate SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 22: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: BDP/Form/Glyc vs. BDP/Form + Tio

Studie SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	BDP/Form/Glyc N = 571	BDP/Form + Tio N = 287
<b>TRIGGER</b>		
<b>Gesamtrate UEs</b>	410 (71,8)	210 (73,2)
Herzerkrankungen	22 (3,9)	10 (3,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	32 (5,6)	13 (4,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	136 (23,8)	98 (34,1)
Verletzungen, Vergiftungen und prozedurale Komplikationen	12 (2,1)	9 (3,1)
Untersuchungen	20 (3,5)	6 (2,1)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	18 (3,2)	15 (5,2)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	33 (5,8)	17 (5,9)
Erkrankungen des Nervensystems	34 (6,0)	19 (6,6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	338 (59,2)	166 (57,8)
Gefäßerkrankungen	19 (3,3)	8 (2,8)
Asthma	323 (56,6)	162 (56,4)
Nasopharyngitis	46 (8,1)	34 (11,8)
Kopfschmerzen	25 (4,4)	13 (4,5)
Virale Infektionen der Atemwege	17 (3,0)	14 (4,9)
Bronchitis	18 (3,2)	12 (4,2)
Pharyngitis	10 (1,8)	4 (1,4)
Dysphonie	11 (1,9)	5 (1,7)
Rückenschmerzen	12 (2,1)	7 (2,4)
Bluthochdruck	10 (1,8)	7 (2,4)
a. Ereignisse, die bei $\geq 10$ Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind		
b. MedDRA-Version 18.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen		
BDP: Beclometason; Form: Formoterol; Glyc: Glycopyrronium; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; Tio: Tiotropium; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 23: Häufige SUEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: BDP/Form/Glyc vs. BDP/Form + Tio

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	BDP/Form/Glyc N = 571	BDP/Form + Tio N = 287
SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>		
<b>TRIGGER</b>		
<b>Gesamtrate SUEs</b>	28 (4,9)	15 (5,2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	11 (1,9)	7 (2,4)
Asthma	11 (1,9)	6 (2,1)
<p>a. Ereignisse, die bei <math>\geq 10</math> Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind  b. MedDRA-Version 18.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen  BDP: Beclometason; Form: Formoterol; Glyc: Glycopyrronium; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis;  Tio: Tiotropium</p>		

Tabelle 24: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: BDP/Form/Glyc vs. BDP/Form + Tio

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	BDP/Form/Glyc N = 571	BDP/Form + Tio N = 287
SOC PT		
<b>TRIGGER</b>		
<b>Gesamtrate Abbruch wegen UEs<sup>a</sup></b>	4 (0,7)	2 (0,7)
<p>a. Der pU legt für Abbruch wegen UEs in Modul 4 A keine Auswertungen nach MedDRA vor. Die Gesamtraten beruhen auf folgenden Ereignissen: Herzerkrankungen und Hirnblutung im BDP/Form/Glyc-Arm sowie Herzerkrankungen und Gelenkschmerzen im BDP/Form + Tio-Arm.  BDP: Beclometason; Form: Formoterol; Glyc: Glycopyrronium; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; Tio: Tiotropium UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

## Anhang B – Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

### Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Wagner, Thomas	ja	ja	ja	ja	ja	nein	nein

### Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen der eingebundenen Personen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung. Die Namen der Personen werden grundsätzlich nicht genannt, es sei denn, sie haben explizit in die Namensnennung eingewilligt.

Institution	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Anonym, Deutsche Patientenliga Atemwegserkrankungen e. V. - DPLA	nein						

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

*Frage 4:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 5:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

*Frage 7:* Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?