

# Beschluss

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

### **Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat (Asthma)**

Vom 4. Februar 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 4. Februar 2021 beschlossen, die Arzneimittel- Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die durch die Bekanntmachung vom 4. Februar 2021 (BAnz AT 02.03.2021 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um die Wirkstoffkombination Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat wie folgt ergänzt:**

## Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat

Beschluss vom: 4. Februar 2021  
In Kraft getreten am: 4. Februar 2021  
BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

### Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 3. Juli 2020):

Energair Breezhaler ist angezeigt als Erhaltungstherapie für die Behandlung von Asthma bei erwachsenen Patienten, die mit einer Kombination aus einem langwirksamen Beta-2-Agonisten und einer hohen Dosis eines inhalativen Kortikosteroids als Erhaltungstherapie nicht ausreichend kontrolliert sind und bei denen im Vorjahr eine oder mehrere Asthmaexazerbationen aufgetreten sind.

### Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 04.02.2021):

siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung

## 1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene Patienten mit Asthma, die mit einer Kombination aus einem LABA und einer hohen Dosis eines inhalativen Kortikosteroids als Erhaltungstherapie nicht ausreichend kontrolliert sind und bei denen im Vorjahr eine oder mehrere Asthmaexazerbationen aufgetreten sind

### Zweckmäßige Vergleichstherapie:

hochdosiertes ICS und LABA und LAMA

### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat gegenüber Salmeterol/Fluticason + Tiotropium

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

### Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>1</sup>

Erwachsene Patienten mit Asthma, die mit einer Kombination aus einem LABA und einer hohen Dosis eines inhalativen Kortikosteroids als Erhaltungstherapie nicht ausreichend kontrolliert sind und bei denen im Vorjahr eine oder mehrere Asthmaexazerbationen aufgetreten sind

### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A20-69) und dem Addendum (A20-125) sofern nicht anders indiziert.

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

### Studie ARGON<sup>2</sup>: Indacaterol/Glycopyrronium/Mometason vs. Salmeterol/Fluticason + Tiotropium

#### Mortalität

Endpunkt	Ind/Glyc/Mom		Sal/Flu + Tio		Ind/Glyc/Mom vs. Sal/Flu + Tio
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert
<b>Mortalität</b>					
	242	0 (0)	232	1 (0,4)	0,32 [0,01; 7,81]; 0,484

#### Morbidität

Endpunkt	Ind/Glyc/Mom		Sal/Flu + Tio		Ind/Glyc/Mom vs. Sal/Flu + Tio
	N	mittlere jährliche Rate [95 %-KI] <sup>c</sup>	N	mittlere jährliche Rate [95 %-KI] <sup>c</sup>	Ratenverhältnis [95 %-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
schwere Asthmaexazerbationen <sup>a</sup>					
	242	0,49 [0,36; 0,68]	232	0,34 [0,23; 0,49]	1,46 [0,91; 2,35]; 0,121

<sup>2</sup> Relevante Teilpopulation aus der Studie ARGON: Patienten, die zuvor mit einer Kombination aus einem LABA und einer hohen Dosis eines inhalativen Kortikosteroids behandelt wurden.

Endpunkt	Ind/Glyc/Mom			Sal/Flu + Tio			Ind/Glyc/Mom vs. Sal/Flu + Tio
	N	Patienten mit Ereignis n (%)		N	Patienten mit Ereignis n (%)		RR [95 %-KI] p-Wert
schwere Asthmaexazerbationen <sup>a</sup> (ergänzend dargestellt)							
	242	43 (17,8)		232	28 (12,1)		1,47 [0,95; 2,29]; 0,084 <sup>b</sup>
	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Woche 24 MW <sup>d</sup> (SE)	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Woche 24 MW <sup>d</sup> (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>d</sup>
Asthmasymptomatik							
ACQ-5 <sup>e</sup>	232	2,59 (0,60)	-1,25 (0,08)	219	2,52 (0,57)	-1,24 (0,09)	-0,01 [-0,17; 0,16]; 0,926
<p>a. Definition: Verschlechterung der Asthmasymptome (wie Kurzatmigkeit, Husten, Giemen oder Brustenge), welche folgende Maßnahmen erforderlich machte: eine Gabe oder Erhöhung von OCS für ≥ 3 konsekutive Tage und / oder Notwendigkeit der Aufnahme in eine Notfallambulanz (oder eine lokale äquivalente Struktur) und / oder Hospitalisierung aufgrund von Asthma und / oder Tod aufgrund von Asthma.</p> <p>b. Berechnung des IQWiG von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach Martín Andrés &amp; Silva Mato, 1994).</p> <p>c. mittlere Raten mit KI (pro Behandlungsgruppe) sowie Ratenverhältnis mit KI und p-Wert (Gruppenvergleich): negativ-binomial-Regression mit den Variablen Behandlung, Region und Historie der Exazerbationen sowie der Offset-Variable log(Exposition).</p> <p>d. MW und SE (Änderung zu Woche 24 pro Behandlungsgruppe) sowie MD und p-Wert (Gruppenvergleich): MMRM mit den Variablen Behandlung, Region, Visite und Wert zu Studienbeginn sowie den Interaktionen Wert zu Studienbeginn x Visite und Behandlung x Visite.</p> <p>e. Die Bewertung der Symptomatik erfolgt beim ACQ-5 auf einer Skala von 0 bis 6. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik; negative statistisch signifikante Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für Ind/Glyc/Mom.</p>							

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Ind/Glyc/Mom			Sal/Flu + Tio			Ind/Glyc/Mom vs. Sal/Flu + Tio
Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ-S)							
	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Woche 24 MW <sup>a</sup> (SE)	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Woche 24 MW <sup>a</sup> (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
AQLQ-S Gesamtscore <sup>b</sup>	231	4,69 (0,86)	0,74 (0,08)	215	4,71 (0,88)	0,74 (0,08)	0,00 [-0,15; 0,16]; 0,957

Endpunkt	Ind/Glyc/Mom			Sal/Flu + Tio			Ind/Glyc/Mom vs. Sal/Flu + Tio
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		RR [95 %-KI]; p-Wert
AQLQ-S Responder (Zunahme um ≥ 0,5 Punkte)	231	163 (70,6)		215	140 (65,1)		1,11 [0,97; 1,27]; 0,113 <sup>c</sup>
<b>St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)</b>							
	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Woche 24 MW <sup>a</sup> (SE)	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Woche 24 MW <sup>a</sup> (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
SGRQ Gesamtscore <sup>d</sup>	228	39,86 (16,08)	-11,85 (1,64)	211	38,51 (17,27)	-10,19 (1,68)	-1,66 [-4,64; 1,31]; 0,273
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		RR [95 %-KI]; p-Wert
SGRQ Responder Abnahme um ≥ 4 Punkte	240	158 (65,8)		224	129 (57,6)		1,14 [0,99; 1,32]; 0,070
<p>a. MW und SE (Änderung zu Woche 24 pro Behandlungsgruppe) sowie MD und p-Wert (Gruppenvergleich); beim Instrument AQLQ-S: MMRM mit den Variablen Behandlung, Region, Visite und Wert zu Studienbeginn sowie den Interaktionen Wert zu Studienbeginn x Visite und Behandlung x Visite; beim Instrument SGRQ: ANCOVA mit den Variablen Behandlung, Region und Wert zu Studienbeginn</p> <p>b. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität; positive statistisch signifikante Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für Ind/Glyc/Mom.</p> <p>c. RR mit KI und p-Wert: Poisson-Regression mit den Variablen Behandlung, Visite, Region und Wert zu Studienbeginn sowie den Interaktionen Wert zu Studienbeginn x Visite und Behandlung x Visite.</p> <p>d. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität; negative statistisch signifikante Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für Ind/Glyc/Mom.</p>							

### Nebenwirkungen

Endpunkt	Ind/Glyc/Mom			Sal/Flu + Tio			Ind/Glyc/Mom vs. Sal/Flu + Tio
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		RR [95 %-KI] p-Wert
<b>Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)<sup>a</sup></b>							
	242	126 (52,1)		232	107 (46,1)		-
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)<sup>a</sup></b>							

Endpunkt	Ind/Glyc/Mom		Sal/Flu + Tio		Ind/Glyc/Mom vs. Sal/Flu + Tio
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert
	242	9 (3,7)	232	10 (4,3)	0,86 [0,36; 2,09]; 0,743
<b>Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen</b>					
	242	1 (0,4)	232	3 (1,3)	0,32 [0,03; 3,05]; 0,322
<p>a. ohne den PT „Asthma“.</p> <p>Abkürzungen:                      ACQ: Asthma Control Questionnaire; ANCOVA: Kovarianzanalyse; AQLQ-S: standardisierter Asthma Quality of Life Questionnaire; Flu: Fluticason; Glyc: Glycopyrroniumbromid; Ind: Indacaterolacetat; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; Mom: Mometasonfuroat; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RR: relatives Risiko; Sal: Salmeterol; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; Tio: Tiotropium; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

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

Erwachsene Patienten mit Asthma, die mit einer Kombination aus einem LABA und einer hohen Dosis eines inhalativen Kortikosteroids als Erhaltungstherapie nicht ausreichend kontrolliert sind und bei denen im Vorjahr eine oder mehrere Asthmaexazerbationen aufgetreten sind

ca. 100.000 Patienten

## 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Enerzair Breezhaler (Wirkstoffkombination: Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 21. Januar 2021):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/enerzair-breezhaler-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/enerzair-breezhaler-epar-product-information_de.pdf)

## 4. Therapiekosten

### Jahrestherapiekosten:

Erwachsene Patienten mit Asthma, die mit einer Kombination aus einem LABA und einer hohen Dosis eines inhalativen Kortikosteroids als Erhaltungstherapie nicht ausreichend

kontrolliert sind und bei denen im Vorjahr eine oder mehrere Asthmaexazerbationen aufgetreten sind

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Indacaterolacetat / Glycopyrroniumbromid/ Mometasonfuroat	1.131,82 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
<i>Inhalative Corticosteroide (ICS, hochdosiert)</i>	
Budesonid	140,32 €
<i>langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)</i>	
Formoterol	309,08 €
<i>ICS/LABA Fixkombinationen (hochdosiert)</i>	
Fluticason/Salmeterol	495,52 €
<i>Langwirksame Anticholinergika (LAMA)</i>	
Tiotropium	752,27 €

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

**II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 4. Februar 2021 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 4. Februar 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken