

Tragende Gründe



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

zum 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

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
	2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
	2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Indacaterolacetat/ Glycopyrroniumbromid/ Mometasonfuroat (Enerzair) gemäß Fachinformation.....	3
	2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
	2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	5
	2.1.4 Kurzfassung der Bewertung.....	8
	2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	9
	2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	9
	2.4 Therapiekosten	9
3.	Bürokratiekosten	12
4.	Verfahrensablauf	12

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Indacaterolacetat/ Glycopyrroniumbromid/ Mometasonfuroat ist der 15. August 2020. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 5. August 2020 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 16. November 2020 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Indacaterolacetat/ Glycopyrroniumbromid/ Mometasonfuroat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik

gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Indacaterolacetat/ Glycopyrroniumbromid/ Mometasonfuroat nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Indacaterolacetat/ Glycopyrroniumbromid/ Mometasonfuroat (Enerzair Breezhaler) gemäß Fachinformation

Enerzair 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 zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

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

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1. Grundsätzlich zugelassen zur Behandlung des Asthmas sind Wirkstoffe verschiedener Wirkstoffklassen:

- Selektive Beta-2-Sympathomimetika: Salbutamol, Fenoterol, Reproterol, Salmeterol, Formoterol, Terbutalin, Salbutamol, Bambuterol und Clenbuterol
- Inhalative Anticholinergika: Tiotropiumbromid
- Inhalative Corticosteroide: Beclometason, Budesonid, Ciclesonid, Fluticason und Mometason
- Orale Corticosteroide: z. B.: Prednisolon und Prednison
- Kombinationspräparate: Beclometason / Formoterol, Budesonid / Formoterol, Formoterol / Fluticason, Salmeterol / Fluticason, Vilanterol / Fluticason, Ipratropiumbromid / Fenoterol, Clenbuterol/ Ambroxol
- Weitere: Theophyllin, Omalizumab, Mepolizumab, Reslizumab, Benralizumab, Dupilumab

zu 2. Für die Behandlung eines nicht ausreichend kontrollierten Asthmas kommen keine nicht-medikamentösen Maßnahmen als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage.

zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) vor:

- Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Dupilumab (Beschluss vom 20. März 2020)
- Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Mepolizumab (Beschluss vom 22. März 2019)
- Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Benralizumab (Beschluss vom 02. August 2018)
- Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Reslizumab – Aufhebung der Befristung der Geltungsdauer (Beschluss vom 06. Dezember 2018)
- Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Mepolizumab – Aufhebung der Befristung der Geltungsdauer (Beschluss vom 06. Dezember 2018)
- Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Reslizumab (Beschluss vom 06. Juli 2017)
- Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Mepolizumab (Beschluss vom 21. Juli 2016)
- Anlage IV: Therapiehinweis zu Omalizumab (Beschluss vom 17. Dezember 2015).
- Anlage XII / Anlage IX: Festbetragsgruppenbildung Fluticasonfuroat/Vilanterol

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen

Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Das medikamentöse Stufenschema für Erwachsene der Nationalen Versorgungsleitlinie Asthma (NVL Asthma, 4. Auflage, 2020, Version 1) ist zu berücksichtigen. Der Wortlaut des geplanten Anwendungsgebietes beschränkt das Anwendungsgebiet nicht auf eine bestimmte Stufe der NVL Asthma. Ausgehend vom Wirkstoffcharakter der Kombination Mometasonfuroat, Indacaterolacetat und Glycopyrroniumbromid bestimmt der G-BA die zweckmäßige Vergleichstherapie jedoch für die Patienten, für die eine Therapie in Stufe 4 der NVL Asthma 2020 infrage kommt. Entsprechend wird vorausgesetzt, dass die Patienten im Anwendungsgebiet als Vortherapie eine Zweifachkombination (aus hochdosiertem ICS und LABA) erhielten und damit nicht ausreichend kontrolliert sind. Darüber hinaus wird davon ausgegangen, dass die Patienten noch nicht für die Gabe von Antikörpern infrage kommen. Laut Leitlinie ist in der Stufe 4 für Erwachsene mit Asthma, die mit einer Zweifachkombination aus hochdosiertem ICS und LABA nicht ausreichend therapiert sind, die zusätzliche Therapie mit einem langwirkenden inhalativen Anticholinergikum (LAMA) angezeigt.

Die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie des Asthmas, wenn noch die Option einer Therapieeskalation besteht, entspricht bei unkontrolliertem Asthma nicht einer zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Montelukast ist nur zugelassen als Zusatzbehandlung bei Patienten, die unter einem leichten bis mittelgradigen persistierenden Asthma leiden. Theophyllin ist aufgrund seiner geringen therapeutischen Breite nicht Mittel der ersten Wahl in der Asthmathherapie und wird daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Die Zulassungen und Fachinformationen der Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind zu beachten.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Indacaterolacetat/ Glycopyrroniumbromid/ Mometasonfuroat wie folgt bewertet:

Für 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, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens der Wirkstoffkombination Indacaterolacetat/ Glycopyrroniumbromid/ Mometasonfuroat (Ind/Glyc/Mom) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie legt der pharmazeutische Unternehmer die randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie ARGON vor.

In der Studie ARGON wird die Wirkstoffkombination Ind/Glyc/Mom in 2 unterschiedlichen Dosierungen (150/50/80 µg oder 150/50/160 µg) mit Salmeterol/Fluticason (Sal/Flu) + Tiotropium (Tio) verglichen. Die Behandlungsdauer betrug insgesamt 24 Wochen. Die Patienten sowie das Studienpersonal waren nur gegenüber der Dosierung der Interventionsarme verblindet. Von den beiden Interventionsarmen entspricht der Ind/Glyc/Mom-Arm in der Dosierung 150/50/160 µg der Zulassung. Der Studienarm mit

Ind/Glyc/Mom in der Dosierung von 150/50/80 µg wird daher für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

In die Studie wurden 1426 erwachsene Patienten mit einer Asthmaklassifikation der Stufe ≥ 4 nach der Globalen Initiative für Asthma (*Global Initiative for Asthma* [GINA]) eingeschlossen, deren Asthma trotz einer Behandlung mit mittel oder hoch dosiertem ICS und LABA nicht ausreichend kontrolliert war. Die unzureichende Kontrolle war definiert als ein Score von mindestens 1,5 im Asthma Control Questionnaire (ACQ)-7 zum Zeitpunkt des Screenings und der Randomisierung. Weitere Einschlusskriterien waren das Auftreten einer schweren Asthmaexazerbation innerhalb der letzten 12 Monate vor Studieneinschluss, eine Einsekundenkapazität (FEV₁) von < 85 % des Sollwerts und ein Anstieg der FEV₁ von ≥ 12 % im Reversibilitätstest. Eine Anpassung der asthmabezogenen Begleittherapie war im Studienverlauf möglich. Primärer Endpunkt der Studie ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben über den standardisierten *Asthma Quality of Life Questionnaire* (AQLQ-S).

Die Studie wurde an 166 Studienzentren weltweit im Zeitraum Februar 2018 bis Juli 2019 durchgeführt.

Da die Gabe von Ind/Glyc/Mom gemäß Fachinformation nur für Patienten zugelassen ist, die zuvor mit einem hoch dosierten ICS und einem LABA behandelt wurden, wird für die vorliegende Nutzenbewertung nur die entsprechend vorbehandelte Patientenpopulation der Studie ARGON berücksichtigt. Dies entspricht insgesamt 474 Patienten (242 Patienten im Interventionsarm und 232 Patienten im Vergleichsarm).

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Morbidität

Schwere Asthmaexazerbationen

Eine schwere Asthmaexazerbation war in der Studie ARGON definiert als eine Asthmaexazerbation, die eine medizinische Behandlung durch einen Arzt, die Aufnahme in eine Notfallambulanz (oder äquivalente Einrichtung) oder eine Hospitalisierung und eine Behandlung mit OCS für mindestens 3 Tage erforderlich machte. Die Auswertung erfolgte als mittlere jährliche Rate und als Anzahl der Patienten mit Ereignis.

Da davon ausgegangen wird, dass die Auswertung der schweren Asthmaexazerbationen als mittlere jährliche Rate relevanter ist als die Anzahl der Patienten mit dem Ereignis einer schweren Asthmaexazerbation, wird letztere im Beschluss nur ergänzend dargestellt.

Für den Endpunkt schwere Asthmaexazerbationen zeigt sich in beiden Auswertungen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Asthmasymptomatik

In der Studie ARGON wurde die Asthmasymptomatik mittels des *Asthma Control Questionnaire* (ACQ-7) und über ein elektronisches Patiententagebuch erhoben. Die Auswertung des ACQ erfolgte als ACQ-5, der insgesamt 5 Fragen zur Asthmasymptomatik der letzten 7 Tage umfasst und 2 Fragen („Nutzung der Bedarfsmedikation“ und „Einschränkung der Lungenfunktion (FEV₁)“) des ACQ-7 nicht enthält. Das Patiententagebuch umfasst 7 Fragen zur Symptomatik, von denen die Patienten täglich 2 Fragen morgens und 5 Fragen abends beantworten sollten. Die Fragen beziehen sich auf nächtliches Erwachen, Asthmasymptomatik beim Erwachen am Morgen, Aktivitätseinschränkungen, Atemnot/ Kurzatmigkeit, Husten, Brustenge und Keuchen/Giemen.

Beide Instrumente sind geeignet für die Erhebung der Asthmasymptomatik:

Die Fragen des Patiententagebuchs wurden über unterschiedliche Operationalisierungen als tägliches Ansprechen oder als Veränderung seit Studienbeginn ausgewertet, wobei jedoch die jeweiligen konkreten Operationalisierungen und die Frage, ob die jeweilige Auswertung präspezifiziert war, unklar blieb. Die fehlenden Informationen wurden vom pharmazeutischen Unternehmer im Zuge des Stellungnahmeverfahrens nachgereicht; es zeigten sich jedoch bei den präspezifizierten Auswertungen keine signifikanten Unterschiede.

Für die Asthmasymptomatik, erhoben mittels ACQ-5, zeigt sich auf Basis der Ergebnisse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie ARGON mittels der Fragebögen *Asthma Quality of Life Questionnaire* (AQLQ-S) und *St. George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ) erfasst. Der pharmazeutische Unternehmer legt für beide Endpunkte Responderanalysen für den Anteil an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 0,5 (AQLQ-S) bzw. 4 Punkten (SGRQ) vor.

Die beiden Responsekriterien entsprechen nicht dem aktuellen methodischem Vorgehen des IQWiG (Methodenpapier 6.0 veröffentlicht am 05.11.2020¹), welches unter Berücksichtigung eines derzeit fehlenden Standards zur Qualitätsbewertung von Studien zur klinischen Relevanz (MID) und zur Aussagekraft ermittelter MIDs ein Responsekriterium von mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instruments (bei *post hoc* durchgeführten Analysen genau 15 % der Skalenspannweite) als notwendig erachtet, um eine für die Patienten spürbare Veränderung hinreichend sicher abzubilden. Im Dossier liegen keine Auswertungen für dieses Responsekriterium vor.

Unabhängig von der Fragestellung, welches Responsekriterium für die Nutzenbewertung herangezogen werden kann, zeigt sich in der Auswertung der Responderanalysen für den Anteil an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 0,5 (AQLQ-S) bzw. 4 Punkten (SGRQ) kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in der relevanten Teilpopulation.

Der pharmazeutische Unternehmer wendet für die Auswertung der beiden Responderanalysen eine Anhebungsregel an, bei der der Behandlungseffekt in der relevanten Teilpopulation zum erhöhten Signifikanzniveau von 15 % getestet werden kann, sofern unter anderem ein statistisch signifikanter Unterschied zum Niveau von 5 % in der Gesamtpopulation der Studie vorliegt.

Dem Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers wird jedoch unabhängig davon, ob die Voraussetzungen für die Anwendung der Anhebungsregel grundsätzlich als erfüllt angesehen werden können, nicht gefolgt. Für die Nutzenbewertung wird ausschließlich die zulassungskonforme Teilpopulation der Studie ARGON berücksichtigt. Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie, die auch die Daten der nicht zulassungskonformen Teilpopulation umfassen, werden nicht berücksichtigt. Für die Nutzenbewertung wird daher für den AQLQ-S und SGRQ die Auswertung der mittleren Veränderung gegenüber dem Studienbeginn herangezogen.

Zusammenfassend zeigt sich für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand der mittleren Veränderung gegenüber Studienbeginn für den AQLQ-S und SGRQ jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Nebenwirkungen

Sowohl für den Endpunkt SUEs als auch den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Auf Basis der

Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen wurden keine spezifischen UE ausgewählt.

Gesamtbewertung / Fazit

Für die Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat zur Behandlung von erwachsenen 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, liegen Ergebnisse aus der randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie ARGON zur Mortalität, zur Morbidität, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen im Vergleich zu der Behandlung mit Salmeterol/Fluticason und Tiotropium vor.

Es zeigen sich in keiner Endpunktkategorie signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Ein Zusatznutzen für die Wirkstoffkombination Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat für 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, ist gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Salmeterol/ Fluticason und Tiotropium folglich nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Enerzair Breezhaler mit der Wirkstoffkombination Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/ Mometasonfuroat. Die Wirkstoffkombination ist zugelassen zur Behandlung von Asthma bei erwachsenen Patienten, 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. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine Therapie aus hochdosiertem ICS und LABA und LAMA vom G-BA bestimmt. Der Nutzenbewertung liegt die randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie ARGON zugrunde, in der die Wirkstoffkombination Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat in 2 unterschiedlichen Dosierungen (150/50/80 µg oder 150/50/160 µg) mit Salmeterol/Fluticason und Tiotropium verglichen wurde. Eine Verblindung erfolgte nur gegenüber der Dosierung der Interventionsarme. Für die Nutzenbewertung wird nur der zulassungskonforme Interventionsarm (Dosierung 150/50/160 µg) und nur die zulassungskonforme Teilpopulation (Patienten, die zuvor mit einem hoch dosierten inhalativen Kortikosteroid und einem LABA behandelt wurden) berücksichtigt.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse in keiner Endpunktkategorie signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Ein Zusatznutzen für die Wirkstoffkombination Indacaterolacetat/ Glycopyrroniumbromid/ Mometasonfuroat für 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, ist gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Salmeterol/ Fluticason und Tiotropium folglich nicht belegt.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen zugrunde, die jedoch stellenweise mit Unsicherheiten behaftet sind. Die Aufgreifkriterien für die Identifikation von Patienten mit einer LABA-Therapie und einer hoch dosierten ICS-Therapie sind zum Teil nicht validiert bzw. nicht differenziert. Die Kriterien zur Identifikation von Patienten mit unzureichend kontrolliertem Asthma mit mindestens 1 Exazerbation im Vorjahr 2017 können aufgrund des Einschlusses von Patienten, die eine Biologika-Therapie erhalten, zu einer Überschätzung und aufgrund des Ausschlusses von Patienten, die auch im Jahr 2016 eine OCS-Verordnung erhalten haben, zu einer Unterschätzung führen.

Anhand der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers kann nicht beurteilt werden, ob die genannten Unsicherheiten in den Aufgreifkriterien bzw. im Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers eine relevante Anzahl an Patienten betreffen.

2.3 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

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Januar 2021).

Bei der Herleitung der Kosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde bei den inhalativen Corticosteroiden (ICS), langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika (LABA) sowie ICS + LABA Fixkombinationen der jeweilig kostengünstigste Vertreter dargestellt.

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Indacaterolacetat / Glycopyrroniumbromid/ Mometasonfuroat	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Inhalative Corticosteroide (ICS, hochdosiert)				
Budesonid	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)				
Formoterol	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
ICS/LABA Fixkombinationen (hochdosiert)				
Fluticason/Salmeterol	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Langwirksame Anticholinergika (LAMA)				
Tiotropium	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Indacaterolacetat / Glycopyrroniumbromid / Mometasonfuroat	114 µg/ 46 µg/ 136 µg	114 µg/ 46 µg/ 136 µg	1 x 114 µg/ 46 µg/136 µg	365	365 x 114 µg/ 46 µg/ 136 µg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Inhalative Corticosteroide (ICS, hochdosiert)					
Budesonid	400 µg	800 µg	2 x 400 µg	365	730 x 400 µg
langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)					
Formoterol	12 µg	24 µg	2 x 12 µg	730	730 x 12 µg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
ICS/LABA Fixkombinationen (hochdosiert)					
Fluticason/ Salmeterol	500 µg / 50 µg	1.000 µg/ 100 µg	2 x 500 µg/ 50 µg	365	730 x 500 µg / 50 µg
Langwirksame Anticholinergika (LAMA)					
Tiotropium	5 µg	5 µg	2 x 2,5 µg	365	730 x 2,5 µg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Für die langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika (LABA), inhalativen Corticosteroide (ICS), und ICS/LABA Fixkombinationen wurde der jeweilige Festbetrag zugrunde gelegt.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Indacaterolacetat / Glycopyrroniumbromid / Mometasonfuroat	90 ED	296,66 €	1,77 €	15,81 €	279,08 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Budesonid 400 µg ²	300 ED	63,59 €	1,77 €	4,16 €	57,66 €
Formoterol 12 µg ²	180 ED	83,73 €	1,77 €	5,75 €	76,21 €
Fluticason/ Salmeterol 500 µg/ 50 µg ²	180 ED	133,65 €	1,77 €	9,70 €	122,18 €
Tiotropium 2,5 µg	180 ED	197,59 €	1,77 €	10,33 €	185,49 €
Abkürzungen: ED = Einzeldosen					

Stand Lauer-Taxe: 15. Januar 2021

² Festbetrag

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 11. Februar 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 5. August 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Indacaterolacetat/ Glycopyrroniumbromid/ Mometasonfuroat beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 7. August 2020 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Indacaterolacetat/ Glycopyrroniumbromid/ Mometasonfuroat beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 12. November 2020 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 16. November 2020 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 7. Dezember 2020.

Die mündliche Anhörung fand am 21. Dezember 2020 statt.

Mit Schreiben vom 22. Dezember 2020 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 21. Januar 2021 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 26. Januar 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 4. Februar 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	10. September 2019	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	16. Dezember 2020	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	21. Dezember 2020	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	7. Januar 2021 20. Januar 2021	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	26. Januar 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	4. Februar 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 4. Februar 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken