

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Indacaterolacetat / Glycopyrroniumbromid /
Mometasonfuroat (Enerzair[®] Breezhaler[®])*

Novartis Pharma GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 05.08.2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	13
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	15
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	25
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	30
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	32

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	11
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	12
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	13
Tabelle 1-7: Ausmaß des Zusatznutzens von IND/GLY/MF auf Endpunktebene.....	16
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	29
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	30
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	31
Tabelle 1-13: Zusammenfassung der Pharmakovigilanz-Aktivitäten und der Aktivitäten zur Risikominimierung nach Sicherheitsbedenken	34

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACQ	<i>Asthma Control Questionnaire</i>
AQLQ	<i>Asthma Quality of Life Questionnaire</i>
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
EPAR	European Assessment Reports
FEV1	Expiratorische Einsekundenkapazität (<i>forced expiratory volume in 1 second</i>)
FLU	Fluticason
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GINA	Global Initiative for Asthma
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLY	Glycopyrroniumbromid
HR	<i>Hazard Ratio</i>
ICS	Inhalative Kortikosteroide (<i>inhaled corticosteroids</i>)
IL	Interleukin
IND	Indacaterolacetat
IND/MF	Indacaterolacetat/Mometasonfuroat
IND/GLY/MF	Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat
IND/GLY/MF 80	Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat 150/50/80 µg
IND/GLY/MF 160	Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat 150/50/160 µg
KI	Konfidenzintervall
LABA	Langwirksame Beta-2-Agonisten (<i>long-acting beta-2 agonists</i>)
LAMA	Langwirksame Muskarinrezeptorantagonisten (<i>long-acting muscarinic antagonists</i>)
MF	Mometasonfuroat
MID	<i>Minimal Important Difference</i>
NVL	Nationale Versorgungsleitlinie
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OCS	Orale Kortikosteroide (<i>oral corticosteroids</i>)
PT	<i>Bevorzugte Bezeichnung (preferred term)</i>
RR	Relatives Risiko

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

SGRQ	<i>St. George's Respiratory Questionnaire</i>
SAL	Salmeterol
SAL/FLU	Salmeterol/Fluticason 50/500 µg
SmPC	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (<i>Summary of Product Characteristics</i>)
SOC	Systemorganklasse (<i>system organ class</i>)
SUE	Schwerwiegende UE
TIO	Tiotropium 5µg
UE	Unerwünschte Ereignisse
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

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

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Novartis Pharma GmbH
Anschrift:	Roonstr. 25 90429 Nürnberg

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Novartis Europharm Limited
Anschrift:	Vista Building Elm Park, Merrion Road Dublin 4 Irland

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Indacaterolacetat / Glycopyrroniumbromid / Mometasonfuroat
Handelsname:	Enerzair® Breezhaler®
ATC-Code:	R03AL12

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

IND/GLY/MF – Dreierkombination aus Indacaterolacetat, Glycopyrroniumbromid und Mometasonfuroat

Bei der Wirkstoffkombination aus Indacaterolacetat (IND), Glycopyrroniumbromid (GLY) und Mometasonfuroat (MF) handelt es sich um eine Kombination aus einem langwirksamen Beta-2-Agonisten (LABA, *long-acting beta-2 agonist*: IND), einem langwirksamen Muskarinrezeptorantagonisten (LAMA, *long-acting muscarinic antagonist*: GLY) und einem Kortikosteroid (ICS, *inhaled corticosteroid*: MF) in inhalativer Darreichungsform. Die Dreierkombination IND/GLY/MF bewirkt eine zielgerichtete Entzündungshemmung (hauptsächlich MF) und eine duale Bronchodilatation (IND und GLY). IND/GLY/MF wird als Fixkombination in dem Breezhaler®-Inhalator einmal täglich angewendet und unter dem Handelsnamen Enerzair® Breezhaler® eingeführt.

Mometasonfuroat

Die Erkrankung Asthma ist durch eine chronische Entzündung der Atemwege charakterisiert. Der Wirkstoff MF, ein Kortikosteroid, reguliert zahlreiche Signalwege entzündlicher Prozesse. Kortikosteroide dringen in die Immunzellen ein und inhibieren dort durch Bindung an den Glukokortikoid-Rezeptor u.a. die Produktion proinflammatorischer Signalstoffe. Daher wirken sie antiinflammatorisch. Für MF konnte gezeigt werden, dass es sowohl die Anzahl von eosinophilen Granulozyten und verschiedener Untergruppen proinflammatorischer T-Zellen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

reduziert, als auch die Produktion mehrerer proinflammatorischer Mediatoren (Interleukin (IL)-4, IL-5 und Interferon- γ) inhibiert.

Über antiinflammatorische zelluläre Effekte bewirken ICS symptomatische Verbesserungen für Patienten mit Asthma und stellen die grundlegende Komponente einer leitliniengemäßen Dauertherapie dar. MF besitzt eine langanhaltende Wirkung – die pulmonale Verweildauer wird durch die hohe Lipophilizität begünstigt –, die eine einmal tägliche Anwendung ermöglicht. MF besitzt eine niedrige orale Bioverfügbarkeit und minimiert daher unerwünschte systemische Effekte. Laut Empfehlungen der Leitlinien und der Fachinformation entsprechen bei Applikation über den Twisthaler[®]-Inhalator tägliche Dosen von 800 μg einer hohen Dosis ICS. Bei IND/GLY/MF ist die nominale Dosis reduziert. Es kommt mit 160 μg eine nominal geringere Dosierung zum Einsatz, die allerdings äquivalente Wirkstoffmengen in die Lunge freisetzt. Die Berücksichtigung von äquivalenten ICS-Dosen wird derzeit auch für die Umsetzung in aktuelle Therapieempfehlungen diskutiert.

Indacaterolacetat

Einhergehend mit der chronischen Entzündung kommt es bei Patienten mit Asthma zu einer pathologischen Verengung der Atemwege. Ausgelöst wird dies u.a. durch eine Zunahme der glatten Muskulatur und eine Deregulation verschiedener neuromuskulärer Signalwege; beide Mechanismen führen dazu, dass die Muskeln der Atemwege sowohl zu häufig als auch zu stark kontrahieren. LABA, darunter IND, sind funktionelle Gegenspieler dieser vermehrten Kontraktion. Sie binden an Beta-2-Rezeptoren auf den glatten Muskelzellen und aktivieren diese; hierdurch lösen sie eine intrazelluläre Signalkaskade aus, die zu einer Entspannung der Muskulatur und einer Erweiterung der Atemwege führt. So verbessern LABA die Lungenfunktion von Patienten mit Asthma und stellen in Kombination mit ICS die leitliniengemäße Therapie für Patienten \geq Stufe 3 dar.

IND besitzt eine lange Wirkdauer von rund 24 h und aus diesem Grund erfolgt die Applikation von IND einmal täglich. Da die bronchienerweiternde Wirkung von LABA allein auf der Aktivierung der Beta-2-Rezeptoren beruht – während Beta-1- und Beta-3-Rezeptoren andere physiologische Funktionen erfüllen – sind unspezifische Effekte von IND durch seine Beta-2-Selektivität minimiert. Für die Kombination IND/GLY/MF wurde das Acetatsalz von IND verwendet, da es bei vergleichbarer Sicherheit und Wirksamkeit weniger post-inhalativen Husten hervorruft.

Glycopyrroniumbromid

Auch das Wirkprinzip von GLY, einem LAMA, beruht unter anderem auf einer Herabsetzung der Kontraktion der glatten Muskulatur der Atemwege. Eine Kontraktion der glatten Muskulatur der Bronchien wird durch den Neurotransmitter Acetylcholin vermittelt, der aus Nervenendigungen freigesetzt wird, über Bindung an den M3-Muskarinrezeptor auf glatten Muskelzellen eine intrazelluläre Signalkaskade anstößt und so die Kontraktion der entsprechenden Muskelzellen auslöst. LAMA inhibieren diesen Signalweg und unterbinden auf diese Weise die Kontraktion der Muskelzellen. Dadurch erweitern sie die Atemwege.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zusätzlich kann ein LAMA das nicht-neuronale cholinerge System der Bronchien, zu dem verschiedene inflammatorische Zelltypen (z. B. T-Zellen, Makrophagen) zählen, inhibieren.

Trotz dieser multimodalen Wirkweise sind LAMA in der Therapie des Asthmas wenig etabliert. Bislang war lediglich ein Wirkstoff der Klasse, Tiotropium, zur Behandlung des Asthmas zugelassen; Tiotropium wird zwar für Patienten der Stufen 4 und 5 als Therapieoption empfohlen, die Selektivität für M3-Muskarinrezeptoren ist für GLY jedoch höher als für Tiotropium. GLY besitzt ebenso wie IND und MF eine langanhaltende Wirkdauer, die eine einmal tägliche Anwendung erlaubt.

Vorteile einer Dreierkombination (IND/GLY/MF) in der Asthmatherapie

Durch synergistische Interaktionen der drei Wirkstoffklassen wird eine umfassende antiinflammatorische und bronchienerweiternde Wirkung erzielt. So bewirkt die Kombination aus IND (LABA) und GLY (LAMA) über unterschiedliche Signalwege innerhalb der glatten Muskelzellen eine stärkere Entspannung der Bronchialmuskulatur als die jeweiligen Einzelwirkstoffe. Zudem inhibiert IND die Freisetzung von Acetylcholin aus den Nervenendigungen. Außerdem bestehen Interaktionen zwischen den Wirkmechanismen von MF (ICS) und IND (LABA). So erhöht MF – neben seiner antiinflammatorischen Wirkung – die Anzahl der vorhandenen Beta-2-Rezeptoren auf den glatten Muskelzellen der Atemwege; damit wird die bronchienerweiternde Wirkung von IND unterstützt. Umgekehrt erhöht IND die Anzahl der Glukokortikoid-Rezeptoren in inflammatorischen Zellen. Da die Wirkung von MF über die Bindung dieser Rezeptoren entfaltet wird, bewirkt dieser zelluläre Mechanismus eine verstärkte antiinflammatorische Wirkung von MF. Außerdem besteht ein Zusammenhang zwischen der Verengung der Bronchien – unabhängig von der Entzündung – und der Zunahme des *Remodelings*. Es liegt somit nahe, dass auch Therapien, die primär der Bronchodilatation dienen (d. h. LABA und LAMA), ursächlich in die Pathogenese des Asthmas eingreifen können. Weiterhin ist das nicht-neuronale cholinerge System direkt an Prozessen des *Remodeling* beteiligt, welches LAMA über ihre inhibitorische Wirkung blockieren können.

Zusammenfassend zeigt sich, dass eine Dreierkombinationstherapie aus ICS mit LABA und insbesondere LAMA eine umfassendere ursächliche Behandlung des Asthmas darstellt als eine Monotherapie mit ICS oder eine ICS/LABA-Kombination.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
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	03.07.2020	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	nicht zutreffend

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten, die mit einer Kombination aus einem langwirksamen Beta-2-Agonisten und einer hohen Dosis eines inhalativen Kortikosteroids nicht ausreichend kontrolliert sind und bei denen im Vorjahr eine oder mehrere Asthmaexazerbationen aufgetreten sind	hochdosiertes ICS und LABA und LAMA
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p>		

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

Vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT)

Der G-BA hat in seinem Informationsschreiben vom September 2019 zur Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für erwachsene Patienten mit Asthma, die mit einer hochdosierten ICS/LABA-Therapie nicht ausreichend kontrolliert sind, die zVT entsprechend festgelegt:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für erwachsene Patienten mit Asthma, die mit einer hochdosierten ICS/LABA-Therapie nicht ausreichend kontrolliert sind (gemäß des Informationsschreibens zur Änderung der zVT vom September 2019 definiert als „Teilpopulation b“):

- hochdosiertes ICS und LABA und LAMA.

Anmerkungen von Novartis zur festgelegten zVT

Der G-BA gibt in den Hinweisen zur Änderung der zVT (Informationsschreiben vom September 2019) an, er gehe davon aus, die Patienten im Anwendungsgebiet von IND/GLY/MF kämen noch nicht für die Gabe von Antikörpern infrage. Novartis möchte darauf hinweisen, dass Therapien mit den Antikörpern Omalizumab, Mepolizumab, Reslizumab, Benralizumab und Dupilumab – unter Berücksichtigung der spezifischen phänotypischen Patientenkollektive, die für den jeweiligen Antikörper laut Fachinformation infrage kommen – Therapieoptionen für einen Teil der Patienten darstellen, die mit einer hochdosierten ICS/LABA-Therapie nicht ausreichend kontrolliert sind, da sich das Anwendungsgebiet von IND/GLY/MF mit den Anwendungsgebieten der jeweiligen Antikörper überschneidet.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Studienprogramm zu IND/GLY/MF

Die Nutzenbewertung von IND/GLY/MF für die Behandlung für erwachsene Patienten, deren Asthma mit hochdosierten ICS/LABA nicht ausreichend kontrolliert ist und bei denen im Vorjahr Exazerbationen aufgetreten sind (im Folgenden als „bewertungsrelevante Population“ bezeichnet), erfolgt auf Basis der randomisierten, kontrollierten Studie ARGON.

ARGON

Bei der ARGON-Studie (Patienten: N = 1425, bewertungsrelevante Population: N = 474) handelt es sich um eine nach den Kriterien der frühen Nutzenbewertung aufgesetzte und mit dem G-BA abgestimmten Phase-IIIb-Studie. Sie ist eine multizentrische, teilverblindete, parallele, randomisierte, kontrollierte Studie. Die Studie untersuchte die beiden Dossierungen IND/GLY/MF 80 und IND/GLY/MF 160 im Vergleich zu einer freien Kombination aus Salmeterol/Fluticason 50/500 µg (SAL/FLU) + Tiotropium 5µg (TIO). Gemäß des zugelassenen Anwendungsgebiets und der Anforderungen der frühen Nutzenbewertung werden für diese Nutzenbewertung die Ergebnisse aller patientenrelevanten Endpunkte für die bewertungsrelevante Population für den Vergleich zwischen IND/GLY/MF 160, der zugelassenen Dosierung, und SAL/FLU + TIO herangezogen. Um dem Versorgungskontext bestmöglich zu entsprechen, durften die Patienten in der ARGON-Studie eine stabile Therapie mit antiasthmatischen Wirkstoffen zur Langzeitbehandlung während der Studie weiterführen als auch weitere Antiasthmatica verwenden sowie ihre Dosis anpassen.

Die Vergleichstherapie der bewertungsrelevanten Population der ARGON-Studie war die Kombinationstherapie aus SAL/FLU + TIO. SAL/FLU + TIO ist eine Therapie aus hochdosiertem ICS und LABA und LAMA. Die Vergleichstherapie der ARGON entspricht daher für die bewertungsrelevante Population der vom G-BA festgelegten zVT (in der schriftlichen Mitteilung vom G-BA zur Änderung der zVT definiert als „Teilpopulation b“). Somit kann die ARGON-Studie für die Ableitung eines Zusatznutzens von IND/GLY/MF für alle Patienten im Anwendungsgebiet herangezogen werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Aufgrund der hohen Evidenzstufe und guten Studienqualität der herangezogenen Studie ARGON, sowie der Validität der herangezogenen Endpunkte und des überwiegend niedrigen Verzerrungspotentials ist die Aussagekraft der Nachweise als sehr hoch einzustufen. Eine valide Beurteilung des Zusatznutzens ist deshalb mit hoher Ergebnissicherheit möglich. Zudem können die Ergebnisse uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden.

Medizinischer Nutzen und Zusatznutzen von IND/GLY/MF

Eine Übersicht der wesentlichen Studienergebnisse der primären und präspezifizierten Analysen mit Ausmaß des abgeleiteten Zusatznutzens von IND/GLY/MF für Patienten der bewertungsrelevanten Population ist in Tabelle 1-7 dargestellt.

Tabelle 1-7: Ausmaß des Zusatznutzens von IND/GLY/MF auf Endpunktebene

Endpunkt	Effektschätzer ¹ [95 %-KI] [85 %-KI] ² p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
Tod jeglicher Ursache		
Dichotome Analyse		
Anzahl der Todesfälle	Es liegen keine signifikanten Unterschiede vor.	nicht belegt
Morbidität		
ACQ-5		
Responderanalyse		
ACQ-5-Score	Es liegen keine signifikanten Unterschiede vor.	nicht belegt
Veränderung gegenüber Baseline zu Woche 24		
ACQ-5-Score	Es liegen keine signifikanten Unterschiede vor.	nicht belegt
Asthmaexazerbationen		
Time-to-Event-Analyse		
Schwere sowie jegliche Asthmaexazerbationen	Es liegen keine signifikanten Unterschiede vor.	nicht belegt
Annualisierte Rate		
Schwere sowie jegliche Asthmaexazerbationen	Es liegen keine signifikanten Unterschiede vor.	nicht belegt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effektschätzer ¹ [95 %-KI] [85 %-KI] ² p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Asthmasymptome		
Veränderung gegenüber Baseline zu Woche 24		
Anteil der Tage ohne Asthmasymptome	Mittelwertdifferenz: 5,78 [-1,005; 12,561] [0,797; 10,760] p = 0,095 # (nach Anwendung der Anhebungsregel) ³	gering
Bedarfsbehandlung		
Veränderung gegenüber Baseline zu Woche 24		
Bedarfsbehandlung	Es liegen keine signifikanten Unterschiede vor.	nicht belegt
FEV1 zum Talspiegel		
Veränderung gegenüber Baseline zu Woche 24		
FEV1	Mittelwertdifferenz: 0,06 [-0,011; 0,133] [0,008; 0,114] p = 0,097 # (nach Anwendung der Anhebungsregel) ³	gering
Lebensqualität		
AQLQ-S		
Responderanalyse		
Gesamtscore	RR: 1,11 [0,97; 1,27] [1,01; 1,23] p = 0,113 # (nach Anwendung der Anhebungsregel) ³	gering
Veränderung gegenüber Baseline zu Woche 24		
AQLQ-S-Scores	Es liegen keine signifikanten Unterschiede vor.	nicht belegt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effektschätzer ¹ [95 %-KI] [85 %-KI] ² p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
SGRQ		
Responderanalyse		
Gesamtscore	RR: 1,14 [0,99; 1,32] [1,03; 1,27] p = 0,070 # (nach Anwendung der Anhebungsregel) ³	gering
Veränderung gegenüber Baseline zu Woche 24		
SGRQ-Scores	Es liegen keine signifikanten Unterschiede vor.	nicht belegt
Nebenwirkungen		
UE		
Dichotome Analyse		
Gesamtraten	Es liegen keine signifikanten Unterschiede im RR vor.	kein erhöhtes Schadenspotenzial
UE nach SOC und PT		
SUE nach SOC und PT		
Schwere UE nach SOC und PT		
AESI		
<p>In dieser Zusammenfassung werden alle signifikanten Ergebnisse für das RR, das <i>Rate Ratio</i>, das HR und die Mittelwertdifferenz zu Woche 24 dargestellt.</p> <p>*: $p < 0,05$, #: $p < 0,15$ (nach Anwendung der Anhebungsregel)</p> <p>¹) Effektschätzer mit signifikantem Unterschied zwischen IND/GLY/MF 160 und SAL/FLU + TIO.</p> <p>²) Für Endpunkte, auf die Anhebungsregel angewendet wird, wird zusätzlich das 85 %-KI angegeben.</p> <p>³) Gemäß des IQWiG Berichts Nr. 638 „Untersuchung der statistischen Eigenschaften von Verfahren zur Übertragbarkeit von Studienergebnissen auf Teilpopulationen“ kann unter bestimmten Voraussetzungen in der relevanten Teilpopulation einer Studie ein Test auf einen Effekt zum erhöhten Signifikanzniveau von 15 % durchgeführt und zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden.</p> <p>ACQ: <i>Asthma Control Questionnaire</i>, AESI: UE von besonderem Interesse (<i>adverse events of special interest</i>), AQLQ: <i>Asthma Quality of Life Questionnaire</i>, FEV1: Einsekundenkapazität (<i>Forced Expiratory Volume in 1 second</i>), FLU: Fluticason, GLY: Glycopyrroniumbromid, IND: Indacaterolacetat, IND/GLY/MF 160: Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat 150/50/160 µg, HR: <i>Hazard Ratio</i>, KI: Konfidenzintervall, MF: Mometasonfuroat, PT: Bevorzugter Begriff (<i>preferred term</i>), RR: Relatives Risiko, SAL: Salmeterol, SAL/FLU: Salmeterol/Fluticason 50/500 µg, SGRQ: <i>St. George's Respiratory Questionnaire</i>, SOC: Systemorganklasse (<i>system organ class</i>), SUE: Schwerwiegende UE, TIO: Tiotropium 5µg, UE: Unerwünschte Ereignisse</p>		

Mortalität

Tod jeglicher Ursache

In der bewertungsrelevanten Population trat ein Todesfall in der Kontrollgruppe auf. Signifikante Unterschiede zwischen IND/GLY/MF und SAL/FLU + TIO hinsichtlich des Endpunktes Tod jeglicher Ursache bestehen daher nicht.

Fazit zur Mortalität

Da keine Unterschiede zwischen IND/GLY/MF und SAL/FLU + TIO hinsichtlich der Mortalität bestehen, ist der Zusatznutzen von IND/GLY/MF in dieser Endpunktkategorie nicht belegt.

Morbidität

Unterschiede in der Morbidität wurden in der ARGON-Studie mittels folgender patientenrelevanter Endpunkte erhoben: „Asthmakontrolle anhand des *Asthma Control Questionnaire* (ACQ)-5“, „Exazerbationen“, „Asthmasymptome anhand des *eDiary*“, „Gebrauch von Bedarfsmedikation anhand des *eDiary*“ und „Lungenfunktion anhand der Einsekundenkapazität (*Forced Expiratory Volume in 1 second*, FEV1)“. Die wesentlichen Ergebnisse dieser Endpunkte werden im Folgenden kurz vorgestellt.

Asthmakontrolle anhand des ACQ-5

In Bezug auf die Asthmakontrolle anhand des ACQ-5 ist kein relevanter statistisch signifikanter Unterschied von IND/GLY/MF im Vergleich zu SAL/FLU + TIO zu beobachten. Die Mittelwertdifferenz zu Woche 16 des ACQ-5-Scores zeigt zwar eine signifikante Verbesserung zugunsten von IND/GLY/MF, allerdings bleibt der signifikante Unterschied nicht über die gesamte Studiendauer bestehen. Zu Woche 24 zeigen sich keine Unterschiede. Signifikante Unterschiede in der Responderanalyse für den Anteil der Patienten, die eine klinisch relevante Verbesserung um $\geq 0,5$ Punkte erreicht haben, bestehen ebenfalls nicht.

Exazerbationen

Exazerbationen unterschiedlichen Schweregrades (mild, moderat, schwer) treten in den Behandlungsarmen ungefähr gleich häufig auf. Sowohl in der Time-to-Event-Analyse als auch bei der Analyse der annualisierten Raten bestehen bei der Behandlung mit IND/GLY/MF keine signifikanten Unterschiede beim Auftreten von schweren Exazerbationen im Vergleich zu SAL/FLU + TIO.

Asthmasymptome anhand des eDiary

Die Auswertung des *eDiary* in Bezug auf die Asthmasymptome zeigt signifikante Vorteile von IND/GLY/MF im Vergleich zu SAL/FLU + TIO. Der Vorteil zeigt sich in der Auswertung des Anteils der Tage ohne Asthmasymptome überhaupt. Die Analyse der Veränderung gegenüber Baseline zu Woche 24 kommt (nach Anwendung der Anhebungsregel) zu folgendem signifikanten Ergebnis: Die Mittelwertdifferenz [85 %-KI] zum Anteil der Tage ohne Asthmasymptome bei dem Vergleich von IND/GLY/MF 160 und SAL/FLU + TIO beträgt 5,78 [0,797; 10,760] ($p = 0,095$). Der Effekt ist über die gesamte Behandlungsdauer konsistent. Die

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Patienten mit der IND/GLY/MF-Behandlung zeigen im Vergleich zur Kontrollgruppe eine stärkere Verbesserung der durch das *eDiary* bestimmten Asthmasymptome. Da die Dokumentationsrate für diesen Endpunkt bei etwa 70 % der Patienten zwischen 70 % und 100 % lag, kann er uneingeschränkt zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden.

Gebrauch von Bedarfsmedikation anhand des eDiary

Zum Gebrauch von Bedarfsmedikation liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen vor. Der Anteil der Tage ohne Gebrauch von Bedarfsmedikation sowie die tägliche Anzahl der Hübe an Bedarfsmedikation lagen in den Behandlungsgruppen auf ähnlichem Niveau. Unterschiede zwischen IND/GLY/MF und SAL/FLU + TIO hinsichtlich des Gebrauchs von Bedarfsmedikation bestehen daher nicht.

Lungenfunktion anhand der FEV1 zum Talspiegel

Bei der Lungenfunktion besteht ein Vorteil zugunsten von IND/GLY/MF. Die Veränderung des FEV1 zum Talspiegel zeigt (nach Anwendung der Anhebungsregel) zum Ende der Studie (Woche 24) signifikante Unterschiede zwischen der Behandlung mit IND/GLY/MF 160 und der Kontrollbehandlung mit SAL/FLU + TIO. Die Mittelwertdifferenz [85 %-KI] beträgt 0,06 [0,008; 0,114] Liter ($p = 0,097$). Signifikante Veränderungen zu anderen Erhebungszeitpunkten bestehen nicht. Die Patienten im IND/GLY/MF 160-Arm zeigen im Vergleich zur Kontrollgruppe eine stärkere Verbesserung ihrer Lungenfunktion.

Fazit zur Morbidität

In der Endpunktkategorie Morbidität bestehen überwiegend Vorteile für die Behandlung mit IND/GLY/MF im Vergleich zu SAL/FLU + TIO. Diese konnten in den Endpunkten Asthmasymptome anhand des *eDiary* und der FEV1 gezeigt werden. Nachteile für IND/GLY/MF bestehen nicht. Daher wird in der Endpunktkategorie Morbidität im Vergleich zu SAL/FLU + TIO ein geringer Zusatznutzen für IND/GLY/MF beansprucht.

Lebensqualität*Lebensqualität anhand des Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ)-S*

In Bezug auf die asthmabezogene Lebensqualität anhand des AQLQ-S zu Woche 24 besteht (nach Anwendung der Anhebungsregel) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von IND/GLY/MF im Vergleich zu SAL/FLU + TIO. Das relative Risiko (RR) [85 %-KI] der Responderanalyse für den Anteil der Patienten, die eine klinisch relevante Verbesserung um $\geq 0,5$ Punkte im Gesamtscore erreicht haben, beträgt 1,11 [1,01; 1,23] ($p = 0,113$). Somit bestehen statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserungen in der Lebensqualität, erhoben über den AQLQ-S, für IND/GLY/MF im Vergleich zu SAL/FLU + TIO. Die Rücklaufquoten für den AQLQ-S lagen bei > 90 %, daher kann dieser Endpunkt uneingeschränkt zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier*Lebensqualität anhand des St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)*

In Bezug auf die Lebensqualität anhand des SGRQ zu Woche 24 besteht (nach Anwendung der Anhebungsregel) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von IND/GLY/MF im Vergleich zu SAL/FLU + TIO. Das RR [85 %-KI] der Responderanalyse für den Anteil der Patienten, die eine klinisch relevante Verbesserung um ≥ 4 Punkte im Gesamtscore erreicht haben, beträgt 1,14 [1,03; 1,27] ($p = 0,070$). Somit bestehen statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserungen in der Lebensqualität, erhoben über den SGRQ, für IND/GLY/MF im Vergleich zu SAL/FLU + TIO. Die Rücklaufquoten für den SGRQ lagen bei > 90 %, daher kann dieser Endpunkt uneingeschränkt zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden.

Fazit zur Lebensqualität

Die beiden asthmaspezifischen Instrumente zur Erhebung der Lebensqualität, der AQLQ-S und der SGRQ, zeigen konsistente Effekte zugunsten von IND/GLY/MF im Vergleich zu SAL/FLU + TIO. Diese statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekte bestehen in den mit validierten *minimal important differences* (MID) durchgeführten Responderanalysen für die Anteile der Patienten, die eine klinisch relevante Verbesserung erreicht haben. Zudem liegt eine Rücklaufquote von > 90 % für beide Fragebögen vor. Daher wird aufgrund der konsistenten positiven Effekte von IND/GLY/MF im Vergleich zu SAL/FLU + TIO ein geringer Zusatznutzen für IND/GLY/MF beansprucht.

Nebenwirkungen*Unerwünschte Ereignisse (UE)*

Das Sicherheitsprofil von IND/GLY/MF ist in Bezug auf die Endpunkte zu UE mit der Kontrollgruppe vergleichbar. Zwischen beiden Gruppen gab es in den Gesamtraten der UE keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich jeglicher UE, schwerer UE und SUE. Auch die Darstellung der UE nach Systemorganklasse (*system organ class*, SOC) und bevorzugten Begriffen (*preferred terms*, PT) zeigen im RR der dichotomen Analyse keine statistisch signifikanten Unterschiede von IND/GLY/MF im Vergleich zur Kontrollgruppe mit SAL/FLU + TIO. Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch oder zum Abbruch der Studienmedikation führten, waren selten und traten mit einer ähnlichen Häufigkeit in den Studienarmen auf. Auch war das Auftreten der UE von besonderem Interesse (*adverse events of special interest*, AESI) in den Behandlungsarmen ausgeglichen. Die Ergebnisse der Analysen zur Sicherheit zeigen somit, dass IND/GLY/MF ein gutes Sicherheitsprofil aufweist.

Fazit zu Nebenwirkungen

Es bestehen hinsichtlich des Auftretens von UE und Nebenwirkungen keine wesentlichen Unterschiede zwischen IND/GLY/MF und SAL/FLU + TIO und beide Behandlungen waren gleichermaßen sicher und gut verträglich. Für IND/GLY/MF besteht kein erhöhtes Schadenspotenzial.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ergebnisse zu Subgruppenanalysen

Es liegen keine endpunktübergreifenden Effektmodifikationen vor, sodass auf eine weitere Bewertung der Ergebnisse der Subgruppenanalysen verzichtet wird.

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten, die mit einer Kombination aus einem langwirksamen Beta-2-Agonisten und einer hohen Dosis eines inhalativen Kortikosteroids nicht ausreichend kontrolliert sind und bei denen im Vorjahr eine oder mehrere Asthmaexazerbationen aufgetreten sind	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

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

Aussagekraft der Nachweise

Aufgrund der hohen Evidenzstufe und der guten Studienqualität der herangezogenen Studie – ARGON mit der Evidenzstufe Ib – sowie der Validität der herangezogenen Endpunkte und des überwiegend geringen Verzerrungspotentials ist die Aussagekraft der Nachweise als „hoch“ einzustufen. Die Studiendauer betrug 24 Wochen und sie war zudem ausreichend groß, um den

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zusatznutzen von IND/GLY/MF zu beurteilen. In die ARGON-Studie wurden insgesamt 1425 Patienten eingeschlossen, davon entsprachen 50,0 % der Patienten der ARGON-Studie dem zugelassenen Anwendungsgebiet von IND/GLY/MF. Die für dieses vorliegende Dossier relevante Intervention (IND/GLY/MF 160) wurde bei 242 Patienten angewendet; die zVT im Kontrollarm (SAL/FLU + TIO) erhielten 232 Patienten. Die Endpunkte wurden im Hinblick auf die Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie Sicherheit erhoben. Die Daten der ARGON-Studie sind daher aufgrund der Patientenpopulation, der Fallzahl, der Studiendauer, der Intervention, der zweckmäßigen Vergleichstherapie und der Wahl der Endpunkte für die zu bewertende Indikation geeignet. Zudem können die Ergebnisse uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden, da sich eine hohe Vergleichbarkeit der demographischen Werte und asthmaspezifischen Charakteristika der an deutschen Studienzentren behandelten Patienten der bewertungsrelevanten Population mit denen aller Patienten in der bewertungsrelevanten Population zeigt. Außerdem bestand im Rahmen der ARGON-Studie zur bestmöglichen Abbildung der klinischen Praxis in allen Behandlungsarmen die Möglichkeit eine bestehende Begleittherapie anderer antiasthmatischer Wirkstoffe zur Langzeittherapie weiterzuführen oder anzupassen. Grundsätzlich ist die herangezogene Studie damit für eine valide gesamthafte Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von IND/GLY/MF uneingeschränkt geeignet.

Obwohl eine mögliche Verzerrung durch die von Patienten selbst berichteten Endpunkte in dem teilverblindeten Studiendesign der Studie ARGON nicht vollständig ausgeschlossen werden kann, ist, aufgrund von Aspekten, die das Verzerrungspotenzial abmildern, wie etwa die hohen Rücklaufquoten und das niedrige Verzerrungspotential auf Patientenebene, eine valide Beurteilung des Zusatznutzens von IND/GLY/MF für alle Patienten im Anwendungsgebiet von IND/GLY/MF mit hoher Ergebnissicherheit möglich.

Abschließende Beurteilung zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen***Die Behandlung mit IND/GLY/MF verbessert die gesundheitsbezogene Lebensqualität***

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie ARGON mit den etablierten und validierten Fragebögen AQLQ-S und SGRQ erhoben. In diesen Fragebögen bestehen statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile von IND/GLY/MF im Vergleich zur zVT. Die Vorteile von IND/GLY/MF im Vergleich zur zVT zeigen sich insbesondere in der mit validierten asthmaspezifischen MIDs durchgeführten Responderanalysen für die Anteile der Patienten, die eine klinisch relevante Verbesserung erreicht haben (AQLQ-S-Responder: Erhöhung um mind. 0,5 Punkte, SGRQ-Responder: Verringerung um mind. 4 Punkte). Patienten im Anwendungsgebiet von IND/GLY/MF erfahren daher eine klare Verbesserung der Lebensqualität durch die Behandlung mit IND/GLY/MF im Vergleich zur Standardtherapie der Kontrollgruppe.

Die Behandlung mit IND/GLY/MF reduziert die asthmabezogene Morbidität

Die asthmabezogene Morbidität wurde in der Studie im Wesentlichen über die im *eDiary* berichteten Asthmasymptome, die Lungenfunktion, ermittelt durch die FEV1, die Asthmaexazerbationen und den ACQ-5 ausgewertet. Die Auswertung der Anteile der Tage ohne Asthmasymptome anhand des *eDiary* zeigt signifikante Vorteile von IND/GLY/MF im Vergleich zur zVT. Diese bestehenden Vorteile werden zudem durch die positiven Ergebnisse in der Lungenfunktion, ermittelt durch die FEV1, unterstützt, die zeigen, dass IND/GLY/MF die Lungenfunktion von Asthmapatienten verbessert, langanhaltend aufrechterhält und dadurch Symptome positiv beeinflusst werden. Obwohl bei Asthmaexazerbationen und im ACQ-5 keine Vorteile von IND/GLY/MF im Vergleich zur zVT festzustellen sind, zeigen Patienten im Anwendungsgebiet von IND/GLY/MF in der Gesamtschau dennoch klare Verbesserungen der Asthmasymptomatik durch die Behandlung mit IND/GLY/MF.

IND/GLY/MF zeigt ein gutes Sicherheitsprofil

IND/GLY/MF ist gut verträglich. In der Studie ARGON traten in Bezug auf UE keine wesentlichen Unterschiede zwischen IND/GLY/MF und der zVT auf. Beide Behandlungen waren in der Studie gleichermaßen sicher und zeigten nur eine geringe Anzahl an UE und Nebenwirkungen. Insgesamt zeigen die Ergebnisse der Analysen zur Sicherheit daher, dass IND/GLY/MF ein gutes Sicherheitsprofil aufweist und für die Behandlung mit IND/GLY/MF im gesamten Anwendungsgebiet von IND/GLY/MF kein erhöhtes Schadenspotenzial besteht.

Zusatznutzenanspruch für IND/GLY/MF

Aufgrund der vorliegenden positiven Ergebnisse in den Endpunktkategorien Morbidität und Lebensqualität von IND/GLY/MF im Vergleich zur zVT und durch die hohe Aussagekraft der herangezogenen Studie (ARGON) wird ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen für alle Patienten im Anwendungsgebiet von IND/GLY/MF beansprucht.

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

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

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

Asthma stellt eine heterogene Erkrankung dar, die durch eine chronische Entzündung der Atemwege charakterisiert ist. Sie äußert sich durch respiratorische Symptome wie Giemen, Kurzatmigkeit, Brustenge und Husten, die zeitlich und in ihrer Intensität variabel sein können. Bei der medikamentösen Therapie des Asthmas wird zwischen Langzeittherapie, auch *Controller* genannt, und Bedarfstherapie, auch *Reliever* genannt, unterschieden. Die Langzeitmedikation hat zum Ziel die Symptome zu kontrollieren bzw. zu reduzieren und Exazerbationen zu vermeiden. Eine Langzeittherapie richtet sich daher nach der Asthmakontrolle und dem individuellen Exazerbationsrisikos des Patienten. Gemäß der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) 2018 stellt die antiinflammatorische Therapie mit ICS die Basis der Langzeitbehandlung dar. Ab der Therapiestufe 4 des medikamentösen Stufenschemas der NVL 2018 kommen inhalative LABA in Kombination mit mittel- bis hochdosierten ICS infrage. Zudem kann in Stufe 4 ein inhalatives LAMA zur Kombination aus ICS und LABA addiert werden oder eine Therapieeskalation in Stufe 5 in Frage kommen.

Laut Fachinformation von Enerzair[®] Breezhaler[®] ist IND/GLY/MF angezeigt zur Erhaltungstherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten, die mit einer Kombination aus einem langwirksamen Beta-2-Agonisten und einer hohen Dosis eines inhalativen Kortikosteroids nicht ausreichend kontrolliert sind und bei denen im Vorjahr eine oder mehrere Asthmaexazerbationen aufgetreten sind

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bei der Patientengruppe, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen von IND/GLY/MF besteht, handelt sich dementsprechend um:

- erwachsene Patienten,
 - Patienten der Therapiestufe 4 und 5 des medikamentösen Stufenschemas laut NVL 2018, d. h.
 - Patienten, die mit hochdosierten ICS und LABA behandelt werden ($\hat{=}$ Therapien der Stufe 4 des medikamentösen Stufenschemas laut NVL 2018),
- und
- deren Asthma trotz dieser Behandlung nicht adäquat kontrolliert ist und bei denen Asthmaexazerbationen aufgetreten sind ($\hat{=}$ teilweise kontrolliertes oder unkontrolliertes Asthma laut NVL 2018).

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

Eine Heilung des Asthmas ist mit den bestehenden Therapieoptionen nicht möglich. Die Therapieziele in der Indikation Asthma sind daher wie folgt definiert: Erreichen der bestmöglichen Asthmakontrolle, Vermeiden von Exazerbationen, Verbesserung der gesundheits- und asthma-bezogenen Lebensqualität und der sozialen Teilhabe, Vermeiden einer krankheitsbedingten Beeinträchtigung der alltäglichen Aktivitäten, Vermeiden von unerwünschten Wirkungen der Therapie, Normalisierung bzw. Anstreben der bestmöglichen Lungenfunktion und Reduktion der bronchialen Hyperreagibilität, Reduktion der Bedarfsmedikation und Reduktion der asthmabedingten Letalität.

Ein Großteil der Patienten mit Asthma erreicht jedoch die vorgegebenen Therapieziele trotz der vorhandenen Therapieoptionen nicht. Gründe, die zur fehlenden Asthmakontrolle führen können, sind unter anderem die Überschätzung der eigenen Asthmakontrolle durch den Patienten (Patienten finden sich mit ihrem Zustand ab bzw. lernen mit ihm zu leben), die fehlende Therapieadhärenz, durch beispielsweise inkorrekten Gebrauch des Inhalators bzw. der Inhalatoren, die limitierte Anzahl weiterer Therapieoptionen für Patienten mit bereits intensiver antiasthmatischer Langzeittherapie und eine mögliche Unter- oder Fehlversorgung der Patienten, wenn Patienten Arztbesuche vermeiden und daher möglicherweise eine Therapie, die das Asthma nicht ausreichend kontrolliert, verwenden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Dreierkombination IND/GLY/MF (Enerzair[®] Breezhaler[®]) ist eine neue Therapieoption für Patienten der Therapiestufen 4 und 5, d. h., Patienten, die unter Behandlung mit Therapien der Stufe 4 des medikamentösen Stufenschemas keine adäquate Asthmakontrolle erreichen.

Für die Patienten, die für eine Therapie mit IND/GLY/MF im Anwendungsgebiet infrage kommen, existieren nur limitierte weitere Therapieoptionen. Für die Gesamtheit der Patienten unter Behandlung mit hochdosierten ICS und LABA kommt nach dem Stufenschema der antiasthmatischen Langzeittherapie die Hinzunahme eines LAMA als additive bronchodilatatorische Komponente zum Erreichen der Asthmakontrolle infrage. Antikörper stehen nur für ein eingeschränktes Patientenkollektiv zur Verfügung und die Langzeittherapie mit oralen Kortikosteroiden (*oral corticosteroids*, OCS) sollte vermieden werden, da sie ein hohes Nebenwirkungspotenzial besitzt.

Die Therapie mittels einer Kombination aus ICS, LABA und LAMA (d. h. Tiotropium) wird vor einer weiteren Therapieeskalation häufig nicht vollständig ausgeschöpft. Möglicherweise ist das begründet durch den Umstand, dass die Verwendung von Tiotropium in einem zweiten Inhalator zusätzlich zu ICS/LABA notwendig wäre. Die Dreierkombination IND/GLY/MF kann zu einer Etablierung dieses Therapiekonzepts führen und so die Versorgungssituation verbessern, denn:

- Die Wirkstoffe IND, GLY und MF stellen pharmakologisch optimierte, aufeinander abgestimmte (z. B. durch ihre langanhaltende Wirkdauer) Vertreter der jeweiligen Wirkstoffklassen dar, wobei das Kortikosteroid bei besserer Lungendeposition in einer nominal geringeren Dosierung als andere ICS verabreicht wird.
- IND/GLY/MF wird einmal täglich in einem einzigen Inhalator appliziert. Dieses optimierte Therapieregime kann die Therapieadhärenz der Patienten und damit den erwarteten Therapieerfolg erhöhen. Entsprechend empfehlen auch die Leitlinien bereits für eine Therapie mit der Kombination aus ICS und LABA (für Patienten \geq Stufe 3) den Einsatz von Fixkombinationen.
- Durch die gleichzeitige Markteinführung der Zweierkombination aus Indacaterolacetat und Mometasonfuroat (IND/MF), einem ICS/LABA, und der Dreierkombination IND/GLY/MF, einem ICS/LABA/LAMA, die jeweils über den Breezhaler[®]-Inhalator verabreicht werden, wird eine neue Möglichkeit der patientenorientierten flexiblen Therapieeskalation bzw. -deeskalation durch Hinzunehmen bzw. Absetzen des LAMA (GLY) geschaffen. Der Patient muss hierbei weder den Inhalator wechseln, noch die Handhabung eines weiteren Inhalators erlernen. Dies ist in der Praxis der Asthmabehandlung entscheidend, da eine korrekte Handhabung des Inhalators die Therapieadhärenz und damit den Therapieerfolg maßgeblich bestimmt. Zusätzlich haben die Patienten die Möglichkeit mit dem auf den Breezhaler[®]-Inhalator aufsetzbaren digitalen Sensor und einer „App“ die Inhalation zu verfolgen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Eine zunehmende Etablierung der Kombination aus ICS, LABA und LAMA durch IND/GLY/MF im therapeutischen Stufenschema könnte dazu führen, dass zukünftig mehr Patienten von dieser bronchienerweiternden und antiinflammatorischer Therapie profitieren werden. IND/GLY/MF ist wirksam und besitzt ein günstiges Sicherheitsprofil. Damit kann es dazu beitragen, dass die Therapieziele (z. B. Verbesserung der Asthmakontrolle, der Lebensqualität und der Lungenfunktion) für einen größeren Anteil der Patienten erreicht werden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten, die mit einer Kombination aus einem langwirksamen Beta-2-Agonisten und einer hohen Dosis eines inhalativen Kortikosteroids nicht ausreichend kontrolliert sind und bei denen im Vorjahr eine oder mehrere Asthmaexazerbationen aufgetreten sind	101.755 [95 %-KI: 99.008; 104.559]
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten, die mit einer Kombination aus einem langwirksamen Beta-2-Agonisten und einer hohen Dosis eines inhalativen Kortikosteroids nicht ausreichend kontrolliert sind und bei denen im Vorjahr eine oder mehrere Asthma-exazerbationen aufgetreten sind	Erwachsene Patienten, die mit einer Kombination aus einem langwirksamen Beta-2-Agonisten und einer hohen Dosis eines inhalativen Kortikosteroids nicht ausreichend kontrolliert sind und bei denen im Vorjahr eine oder mehrere Asthma-exazerbationen aufgetreten sind	gering	101.755 [95 %-KI: 99.008; 104.559]
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten, die mit einer Kombination aus einem langwirksamen Beta-2-Agonisten und einer hohen Dosis eines inhalativen Kortikosteroids nicht ausreichend kontrolliert sind und bei denen im Vorjahr eine oder mehrere Asthmaexazerbationen aufgetreten sind	1.101,49 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten, die mit einer Kombination aus einem langwirksamen Beta-2-Agonisten und einer hohen Dosis eines inhalativen Kortikosteroids nicht ausreichend kontrolliert sind und bei denen im Vorjahr eine oder mehrere Asthmaexazerbationen aufgetreten sind	Kombination aus hochdosierten ICS und LABA und LAMA	Erwachsene Patienten, die mit einer Kombination aus einem langwirksamen Beta-2-Agonisten und einer hohen Dosis eines inhalativen Kortikosteroids nicht ausreichend kontrolliert sind und bei denen im Vorjahr eine oder mehrere Asthmaexazerbationen aufgetreten sind	1.128,80 € – 1.937,95 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von IND/GLY/MF sind in der Fachinformation und der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (*Summary of Product Characteristics, SmPC*) dargelegt. Aus Annex IIb und IV des European Assessment Reports (EPAR) ergeben sich keine ergänzenden Anforderungen zur qualitätsgesicherten Anwendung.

Anforderung der Fachinformation

Dosierung und Art der Anwendung

Die empfohlene Dosis beträgt eine Kapsel, einmal täglich inhaliert.

Die empfohlene Höchstdosis von IND/GLY/MF beträgt 114 µg/46 µg/136 µg einmal täglich (dies entspricht der über das Mundstück abgegebenen Dosis von IND/GLY/MF 160).

Die Behandlung sollte jeden Tag zur gleichen Tageszeit erfolgen. Das Arzneimittel kann zu jeder Tageszeit angewendet werden. Wenn eine Dosis ausgelassen wurde, ist sie so bald wie möglich anzuwenden. Der Patient ist jedoch anzuweisen, nicht mehr als eine Dosis pro Tag anzuwenden.

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder terminaler dialysepflichtiger Niereninsuffizienz ist IND/GLY/MF nur anzuwenden, wenn der erwartete Nutzen das mögliche Risiko überwiegt. Zur Anwendung von IND/GLY/MF bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung liegen keine Daten vor. Daher ist IND/GLY/MF bei dieser Patientengruppe nur anzuwenden, wenn der erwartete Nutzen das mögliche Risiko überwiegt. Die Sicherheit und Wirksamkeit von IND/GLY/MF bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Die Kapseln dürfen nur mit dem Breezhaler[®]-Inhalator verabreicht werden. Mit Anbruch jeder neuen Packung ist der darin enthaltene Inhalator zu verwenden. Der Patient ist anzuweisen, sich nach der Inhalation den Mund mit Wasser auszuspülen, ohne es zu schlucken.

Gegenanzeigen

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

IND/GLY/MF ist nicht zur Behandlung akuter Asthmasymptome einschließlich akuter Bronchospasmus-Anfälle anzuwenden. Der Patient soll die Behandlung mit IND/GLY/MF nicht ohne ärztliche Aufsicht beenden, da nach dem Absetzen die Symptome wieder auftreten können. Unter der Behandlung mit IND/GLY/MF können asthmabedingte Symptome und Exazerbationen auftreten. Der Patient ist anzuweisen, die Behandlung fortzuführen und nicht abrupt zu beenden, sondern ärztlichen Rat einzuholen, wenn nach Behandlungsbeginn mit IND/GLY/MF keine ausreichende Kontrolle der Asthmasymptome eintritt bzw. die Symptome sich verschlechtern.

Falls Anzeichen auftreten, die auf eine allergische Reaktion hindeuten, insbesondere Angio-ödeme (Schwierigkeiten beim Atmen oder Schlucken, Anschwellen von Zunge, Lippen und Gesicht), Urtikaria oder Hautausschlag, muss die Behandlung mit IND/GLY/MF sofort abgesetzt und eine anderweitige Behandlung eingeleitet werden.

Wie auch andere Inhalationstherapien kann die Anwendung von IND/GLY/MF zu paradoxen Bronchospasmen führen, die lebensbedrohlich sein können. Sollte dieser Fall eintreten, muss die Anwendung sofort abgesetzt und eine Alternativbehandlung eingeleitet werden.

Wie andere Arzneimittel, die Beta-2-Adrenozeptor-Agonisten enthalten, kann IND/GLY/MF bei einigen Patienten das Herz-Kreislauf-System in klinisch relevanter Art beeinflussen, was sich in einem Anstieg der Pulsfrequenz, des Blutdrucks und/oder anderen Symptomen zeigt. Wenn solche Effekte auftreten, kann es notwendig sein, die Behandlung abzusetzen. Bei Patienten mit einer Herz-Kreislauf-Erkrankung (koronare Herzkrankheit, akuter Herzinfarkt, Herzrhythmusstörungen, Hypertonie), einem Krampfleiden oder Thyreotoxikose sowie bei Patienten, die außergewöhnlich stark auf Beta-2-Adrenozeptor-Agonisten ansprechen, ist IND/GLY/MF nur unter besonderer Vorsicht anzuwenden.

Patienten mit instabiler ischämischer Herzkrankheit, zurückliegendem Herzinfarkt in den letzten 12 Monaten, linksventrikulärer Herzinsuffizienz der NYHA (*New York Heart Association*)-Klasse III/IV, Arrhythmien, unkontrollierter Hypertonie, zerebrovaskulärer Krankheit, zurückliegendem Long-QT-Syndrom sowie Patienten, die Arzneimittel anwendeten, die bekanntermaßen das QTc-Intervall verlängern, wurden von den Studien des klinischen Entwicklungsprogramms von IND/GLY/MF ausgeschlossen. Deshalb sind in diesen Patientengruppen sicherheitsbezogene Ergebnisse nicht bekannt.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Klinisch bedeutsame Arzneimittelinteraktionen unter Beteiligung von IND/GLY/MF in klinischer Dosierung sind angesichts der niedrigen Plasmakonzentration bei inhalativer Anwendung als unwahrscheinlich zu betrachten. Es wurden keine spezifischen Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit IND/GLY/MF durchgeführt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung

Tabelle 1-13: Zusammenfassung der Pharmakovigilanz-Aktivitäten und der Aktivitäten zur Risikominimierung nach Sicherheitsbedenken

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: Abschnitt 4.4 der Fachinformation Abschnitt 2 der Packungsbeilage</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Erkennung von Signalen hinausgehen: Formular für die Nachbeobachtung von Nebenwirkungen</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Keine</p>