

Dokumentvorlage, Version vom  
16.03.2018/16.08.2018

## Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Indacaterolacetat / Glycopyrroniumbromid /  
Mometasonfuroat (Enerzair<sup>®</sup> Breezhaler<sup>®</sup>)*

Novartis Pharma GmbH

### Modul 3 A

*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*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,  
Anzahl der Patienten mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen,  
Kosten der Therapie für die GKV,  
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte  
Anwendung

Stand: 05.08.2020

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>8</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	15
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 .....	15
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	16
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	16
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	27
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	31
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	43
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	55
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	56
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	58
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	64
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	64
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	73
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	82
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	93
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	99
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	103
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	105
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	106
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	108
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation .....	108
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	118
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	118
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	119
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	120
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	121
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	121
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V .....	122
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	123

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Vergleich der zugelassenen Therapien für Patienten mit Asthma, das mit hochdosierten ICS und LABA nicht ausreichend kontrolliert ist .....	14
Tabelle 3-2: Vergleichstabelle der Dosierungen von ICS für Erwachsene laut NVL 2018 ....	22
Tabelle 3-3: Vergleichstabelle der Dosierungen von ICS für Patienten laut GINA-Leitlinie 2017 .....	23
Tabelle 3-4: Grade der Asthmakontrolle laut NVL 2018 .....	25
Tabelle 3-5: Prävalente Patienten in der InGef-Forschungsdatenbank und in der deutschen Gesamtbevölkerung 2018.....	35
Tabelle 3-6: Inzidente Patienten in der InGef-Forschungsdatenbank und in der deutschen Gesamtbevölkerung 2018.....	36
Tabelle 3-7: Berichtete Prävalenz- und Inzidenzraten des Asthmas bei Erwachsenen aus relevanten, aktuellen deutschen Quellen .....	40
Tabelle 3-8: Schätzung der voraussichtlichen Prävalenz- und Inzidenzentwicklung von Asthma in der deutschen Gesamtbevölkerung bis 2024 .....	42
Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	43
Tabelle 3-10: Schrittweise Selektion der Zielpopulation von IND/GLY/MF.....	49
Tabelle 3-11: Hochrechnung der Patienten in der Zielpopulation auf die deutsche Gesamtbevölkerung und die deutsche GKV-Versichertenpopulation .....	51
Tabelle 3-12: Berichtete Anteile von Patienten mit mittel- bis hochdosierten ICS und LABA und fehlender Asthmakontrolle aus identifizierten europäischen und/oder nordamerikanischen Quellen.....	54
Tabelle 3-13: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	56
Tabelle 3-14: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	65
Tabelle 3-15: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	71
Tabelle 3-16: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	73
Tabelle 3-17: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	82
Tabelle 3-18: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unter Berücksichtigung des Jahresverbrauchs an Packungen .....	90
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	93
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	96

Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ....	97
Tabelle 3-22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	99
Tabelle 3-23: Tabellarische Zusammenfassung von Nebenwirkungen (gemäß Abschnitt 4.8 der Fachinformation).....	116
Tabelle 3-24: Beschreibung der routinemäßigen Risikominimierungsmaßnahmen nach Sicherheitsbedenken.....	119
Tabelle 3-25: Zusammenfassung der Pharmakovigilanz-Aktivitäten und der Aktivitäten zur Risikominimierung nach Sicherheitsbedenken .....	120
Tabelle 3-26: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind .....	122

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 3-1: Medikamentöses Stufenschema für Erwachsene laut NVL 2018 [1] (eigene Darstellung) .....	21
Abbildung 3-2: Medikamentöses Stufenschema laut GINA-Leitlinie 2017 [8] (eigene Darstellung) .....	24
Abbildung 3-3: Flussdiagramm zur Auswahl der Zielpopulation von IND/GLY/MF .....	45

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
95 %-KI	95 %-Konfidenzintervall
ACQ	<i>Asthma Control Questionnaire</i>
AQLQ	<i>Asthma Quality of Life Questionnaire</i>
ASS	Acetylsalicylsäure
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATS	<i>American Thoracic Society</i>
AUC	<i>Area under the curve</i>
BVA	Bundesversicherungsamt
CSCR	Zentrale seröse Chorioretinopathie
DDD	Definierte Tagesdosis ( <i>defined daily dose</i> )
DEGS1	Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland
DRG	<i>Diagnosis Related Group</i>
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur ( <i>European Medicines Agency</i> )
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
ERS	<i>European Respiratory Society</i>
EU	Europäische Union
FEV1	Expiratorische Einsekundenkapazität ( <i>forced expiratory volume in 1 second</i> )
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEDA	Studie Gesundheit in Deutschland aktuell
GINA	Global Initiative for Asthma
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLY	Glycopyrroniumbromid
ICD10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme ( <i>international classification of diseases, German modification</i> )
ICS	Inhalative Kortikosteroide ( <i>inhaled corticosteroids</i> )
IgE	Immunglobulin E
IND	Indacaterolacetat

IND/GLY/MF	Dreier-Kombination aus Indacaterolacetat, Glycopyrroniumbromid und Mometasonfuroat (Handelsname: Enerzair <sup>®</sup> Breezhaler <sup>®</sup> )
IND/MF	Zweier-Kombination aus Indacaterolacetat und Mometasonfuroat (Handelsname: Aectura <sup>®</sup> Breezhaler <sup>®</sup> )
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin
IU	International Unit
LABA	Langwirksame Beta-2-Agonisten ( <i>long-acting beta-2 agonists</i> )
LAMA	Langwirksame Muskarinrezeptorantagonisten ( <i>long-acting muscarinic antagonists</i> )
LTRA	Leukotrienantagonist
M2Q	Gesicherte Diagnose aus mindestens 2 Quartalen
MD-ICS	Mitteldosierte inhalatives Kortikosteroide ( <i>inhaled corticosteroids</i> )
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MeSH	<i>Medical Subject Heading</i>
MF	Mometasonfuroat
Morbi-RSA	Morbiditätsorientierter Risikostrukturausgleich
NVL	Nationale Versorgungsleitlinie
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OCS	Orale Kortikosteroide ( <i>oral corticosteroids</i> )
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
P-gp	P-Glykoprotein
PEF	Expiratorischer Spitzenfluss ( <i>peak flow</i> )
PSURs	<i>Periodic Safety Update Reports</i>
PT	Bevorzugte Bezeichnungen ( <i>Preferred Terms</i> )
PZN	Pharmazentralnummer
QVM149	IND/GLY/MF. Dreier-Kombination aus Indacaterolacetat, Glycopyrroniumbromid und Mometasonfuroat (Handelsname: Enerzair <sup>®</sup> Breezhaler <sup>®</sup> )
RKI	Robert Koch-Institut
SABA	Kurzwirksame Beta-2-Agonisten ( <i>short-acting beta-2 agonists</i> )
SF	Short Form (Fragebogen)
SGB	Sozialgesetzbuch
SGRQ	<i>St. George's Respiratory Questionnaire</i>
STROSA	STandardisierte BerichtsROutine

T <sub>H</sub> 2	T-Helferzellen des Typs 2
UAW	Nebenwirkungen
UK	Vereinigtes Königreich ( <i>United Kingdom</i> )
USA	Vereinigte Staaten von Amerika ( <i>United States of America</i> )
Zi	Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind 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 nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

#### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.*

Die Fixkombination IND/GLY/MF (Enerzair<sup>®</sup> Breezhaler<sup>®</sup>) aus Indacaterolacetat (IND), Glycopyrroniumbromid (GLY) und Mometasonfuroat (MF) ist laut Fachinformation angezeigt zur Erhaltungstherapie des Asthmas bei erwachsenen Patienten, deren Asthma nicht ausreichend mit hochdosierten inhalativen Kortikosteroiden (ICS, *inhaled corticosteroids*) und

langwirksamen Beta-2-Agonisten (LABA, *long-acting beta-2 agonists*) kontrolliert ist und bei denen im Vorjahr eine oder mehrere Asthmaexazerbationen aufgetreten sind [1].

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 zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) folgendermaßen festgelegt [2]:

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

- hochdosiertes ICS und LABA und LAMA.

Die Novartis Pharma GmbH (im Weiteren: Novartis) teilt im Wesentlichen die Auffassung des G-BA zur Festlegung der zVT. Ergänzend zu der vom G-BA bestimmten zVT ist Novartis der Auffassung, dass für bestimmte Patientengruppen im Anwendungsgebiet von IND/GLY/MF auch weitere Therapieoptionen für die verschiedenen Behandlungssituationen in Frage kommen können. Diese werden im folgenden Abschnitt (Abschnitt 3.1.2) näher erläutert.

### **3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).*

#### **Festlegung der zVT durch den G-BA**

Die aktuelle Festlegung der zVT ergibt sich aus einer Änderung der zVT, die Novartis im September 2019 durch den G-BA schriftlich mitgeteilt wurde [2]. Novartis hat zwei Beratungsgespräche nach § 8 AM-NutzenV beim G-BA beantragt (am 20.04.2015 und am 15.05.2017), welche am 15.06.2015 bzw. am 12.07.2017 in der Geschäftsstelle des G-BA in Berlin stattfanden und unter den Vorgangsnummern 2015-B-041 und 2017-B-080 geführt wurden [3, 4]. Die Festlegung der zVT für IND/GLY/MF wurde vom G-BA unter der Annahme getroffen, dass für IND/GLY/MF eine Zulassung für Patienten bestehen wird, die mit einer Erhaltungstherapie aus einem LABA und einer mittleren bis hohen Dosis eines ICS nicht ausreichend kontrolliert sind. Die Ergebnisse dieser zVT-Festlegungen werden im Folgenden vollständig dargestellt, obwohl die Zulassung für IND/GLY/MF letztendlich nur für Patienten, die mit einer Erhaltungstherapie aus einem LABA und einer hohen Dosis eines ICS nicht ausreichend kontrolliert sind und bei denen im Vorjahr eine oder mehrere Asthmaexazerbationen aufgetreten sind, erfolgte. Novartis geht davon aus, dass das zugelassene Anwendungsgebiet von IND/GLY/MF und die damit für dieses Dossier relevante Population

der „Teilpopulation b“ gemäß des Informationsschreibens des G-BA zur Änderung der zVT weiterhin entspricht [2].

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für IND/GLY/MF gemäß des Beratungsgesprächs im Jahr 2015 ist [4]:

*„Eine patientenindividuelle Therapieeskalation der mittel- bis hochdosierten inhalativen Kortikosteroiden und der langwirksamen Bronchodilatoren (LABA) ggf. mit oralen Kortikosteroiden (kurzzeitig) in der niedrigst-wirksamen Dosis oder mit Tiotropium oder ggf. bei IgE-vermittelter Pathogenese des Asthmas Omalizumab zusätzlich zu hochdosierten inhalativen Kortikosteroiden und langwirksamen Bronchodilatoren (LABA) und ggf. der oralen Kortikosteroidtherapie.“*

Die bis zur Änderung der zVT im September 2019 gültige zVT war in einem Beratungsgespräch im Jahr 2017 durch den G-BA festgelegt worden [3]. Der G-BA hat in diesem Beratungsgespräch folgende zVT bestimmt:

*„Eine patientenindividuelle Therapieeskalation:*

- *der mitteldosierten inhalativen Corticosteroide (ICS) und der langwirksamen Bronchodilatoren (LABA) auf hochdosierte ICS und LABA oder*
- *der mittel- bis hochdosierten ICS und LABA mit Tiotropium und ggf. oralen Corticosteroiden (OCS)<sup>a</sup> oder*
- *bei IgE-vermittelter Pathogenese des Asthmas ggf. Omalizumab zusätzlich zu hochdosierten ICS und LABA und ggf. OCS<sup>a</sup> oder*
- *ggf. der mittel- bis hochdosierten ICS und LABA mit OCS<sup>a,b</sup>.*

*<sup>a</sup>Orale Corticosteroide sollten nur kurzzeitig und in der niedrigst-wirksamen Dosis eingesetzt werden. Bei der Behandlung des Asthmas mit OCS ist darauf zu achten, dass die Dosierung von OCS die Cushing-Schwelle möglichst nicht dauerhaft überschreitet. Eine Behandlung von Exazerbationen ist davon abzugrenzen.*

*<sup>b</sup>Eine Therapie mit OCS ist im Vergleich zu den anderen genannten Wirkstoffen - sofern diese geeignet sind - nicht als zu präferierende Therapieoption anzusehen.“*

Diese Formulierung der zVT stimmt im Wesentlichen mit der Festlegung der zVT in dem Beratungsgespräch aus dem Jahr 2015 überein [4] und folgt dem Therapieschema und den Empfehlungen der internationalen Leitlinie der *Global Initiative for Asthma* (GINA) aus dem Jahr 2017 [5].

Novartis wurde am 12. September 2019 durch den G-BA darüber informiert, dass der Unterausschuss Arzneimittel des G-BA in seiner Sitzung am 10. September 2019 die zVT infolge einer Neubewertung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse geändert und wie folgt bestimmt habe [2]:

**„Zweckmäßige Vergleichstherapie**

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

*eine patientenindividuelle Therapieeskalation unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Schweregrades der Erkrankung und der Symptomatik unter Auswahl von:*

- *mitteldosiertes ICS und LABA und LAMA*

*oder*

- *hochdosiertes ICS und LABA*

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- *hochdosiertes ICS und LABA und LAMA*

*Hinweise:*

- *Das medikamentöse Stufenschema für Erwachsene der Nationalen Versorgungsleitlinie Asthma (NVL Asthma 2018, 3. Auflage, 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 nach Stufe 4 der NVL Asthma infrage kommt. Entsprechend wird vorausgesetzt, dass die Patienten, für die eine Therapie im Anwendungsgebiet als Vortherapie mindestens eine Zweifachkombination (laut NVL Asthma aus mitteldosiertem 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.*
- *Die Zulassungen und Fachinformationen der Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind zu beachten*
- *Die patientenindividuelle Therapie bezieht sich auf die Auswahl der Wirkstoffklassen, nicht auf die Auswahl der einzelnen Wirkstoffe innerhalb einer Wirkstoffklasse.*

- *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. Dennoch können Patienten mit schwerem Asthma, die im vorliegenden Anwendungsgebiet gemäß der Empfehlung der NVL Asthma 2018 Montelukast erhalten, in die für die Nutzenbewertung relevante Population mit einbezogen werden.*
- *Theophyllin ist aufgrund seiner geringen therapeutischen Breite nicht Mittel der ersten Wahl in der Asthmatherapie und wird daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Dennoch können Patienten, die im vorliegenden Anwendungsgebiet gemäß der Empfehlung der NVL Asthma 2018 Theophyllin erhalten, in die für die Nutzenbewertung relevante Population mit einbezogen werden.“*

Ein auf die schriftliche Änderung der zVT bezogenes G-BA-Beratungsgespräch im Februar 2020 (Vorgangsnummer 2019-B-291) bestätigte dieses Ergebnis der zVT-Neubewertung [6].

#### **Anmerkungen von Novartis zur festgelegten zVT**

Der G-BA gibt in den Hinweisen zur Änderung der zVT an, er gehe davon aus, die Patienten im Anwendungsgebiet von IND/GLY/MF kämen noch nicht für die Gabe von Antikörpern infrage [2]. 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 [7-11] – Therapieoptionen für einen Teil der Patienten darstellen, die mit einer hochdosierten ICS/LABA-Therapie nicht ausreichend kontrolliert sind. Es überschneiden sich hier das Anwendungsgebiet von IND/GLY/MF mit den Anwendungsgebieten der jeweiligen Antikörper (siehe Tabelle 3-1). Weiterhin umfasst beispielsweise die zVT von Benralizumab sowohl eine Therapie mit hochdosierten ICS und LABA und LAMA als auch eine Kombination von ICS und LABA mit anderen Antikörpern (Omalizumab und Mepolizumab) [12]. Für das identische Patientenkollektiv kommt laut Festlegung der zVT für IND/GLY/MF durch den G-BA dagegen für Patienten, die mit hochdosiertem ICS und LABA vortheraPIert und nicht kontrolliert sind, lediglich eine Therapie mit hochdosierten ICS und LABA und LAMA infrage [2]. Novartis sieht in diesem Umstand eine Inkonsistenz zwischen den Verfahren. Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass ein Teil der Patienten im Anwendungsgebiet von IND/GLY/MF grundsätzlich auch für eine Therapie mit Antikörpern gemäß ihrer Fachinformation infrage kommt.

Tabelle 3-1: Vergleich der zugelassenen Therapien für Patienten mit Asthma, das mit hochdosierten ICS und LABA nicht ausreichend kontrolliert ist

Wirkstoff (Handelsname)	Relevante Formulierung des Anwendungsgebietes (aus Abschnitt 4.1 der Fachinformationen)
Omalizumab (Xolair®) [7]	Zusatztherapie zur verbesserten Asthmakontrolle bei Patienten mit schwerem persistierendem allergischem Asthma [...] und trotz täglicher Therapie mit <u>hoch dosierten inhalativen Kortikosteroiden und einem lang wirkenden inhalativen Beta-2-Agonisten</u> mehrfach dokumentierte[n], schwere[n] Asthma-Exazerbationen
Mepolizumab (Nucala®) [8]	Zusatzbehandlung bei schwerem refraktärem eosinophilem Asthma bei Erwachsenen <i>Zusätzlich in Abschnitt 5.1:</i> Die Wirksamkeit von Mepolizumab bei der Behandlung einer Patientenzielgruppe mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma wurde [...] untersucht. Bei diesen Patienten konnte das Asthma mit der aktuellen Standardtherapie bestehend aus <u>hoch dosierten inhalativen Kortikosteroiden (ICS) plus zusätzlicher Erhaltungstherapien</u> , nicht kontrolliert werden [...].
Reslizumab (CINQAERO®) [9]	Zusatztherapie bei erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz <u>hochdosierter inhalativer Kortikosteroide plus einem anderen Arzneimittel</u> zur Erhaltungstherapie nur unzureichend zu kontrollieren ist
Benralizumab (Fasenra®) [10]	Add-on-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz <u>hochdosierter inhalativer Kortikosteroide plus lang wirksamer Beta-Agonisten</u> unzureichend kontrolliert ist
Dupilumab (Dupixent®) [11]	Add-on-Erhaltungstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit schwerem Asthma [...] das trotz <u>hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel</u> unzureichend kontrolliert ist
IND/GLY/MF (Enerzair® Breezhaler®) [1]	Erhaltungstherapie bei Asthma bei Erwachsenen, die mit einer <u>Kombinations-Erhaltungstherapie aus einem langwirksamen Beta-2 Agonisten und einer hohen Dosis eines inhalativen Kortikosteroids</u> nicht ausreichend kontrolliert sind und bei denen im Vorjahr eine oder mehrere Asthma-Exazerbationen aufgetreten sind.
IND/GLY/MF: Dreier-Kombination aus Indacaterolacetat, Glycopyrroniumbromid und Mometasonfuroat	

Auf die Umsetzung der zVT in den Studien im Anwendungsgebiet von IND/GLY/MF wird in Modul 4, Abschnitt 4.3.1, näher eingegangen.

*Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Novartis folgt im Wesentlichen der Festlegung des G-BA – die vorgenommene Ergänzung (siehe Abschnitt 3.1.1) wird in Abschnitt 3.1.2 unter „Anmerkungen von Novartis zur festgelegten zVT“ erläutert.

### 3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Als Quellen wurden die Niederschriften zu den Beratungsgesprächen aus dem Jahr 2015 (Vorgangsnummer 2015-B-041), aus dem Jahr 2017 (Vorgangsnummer 2017-B-080) und aus dem Jahr 2020 (Vorgangsnummer 2019-B-291), das Schreiben des G-BA zur Änderung der zVT vom 10. September 2019, die Fachinformation von Enerzair<sup>®</sup> Breezhaler<sup>®</sup>, die Fachinformationen der zur Behandlung des Asthmas zugelassenen Antikörper (Xolair<sup>®</sup>, Nucala<sup>®</sup>, CINQAERO<sup>®</sup>, Fasenra<sup>®</sup> und Dupixent<sup>®</sup>) sowie relevante internationale Leitlinien und die aktuelle deutsche Leitlinie in der Indikation Asthma herangezogen.

### 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Novartis Pharma GmbH (2020): Enerzair<sup>®</sup> Breezhaler<sup>®</sup>; Fachinformation. Stand: Juli 2020. [Zugriff: 23.07.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, Beratungsanforderung 2017-B-080, QVM149 - Fixdosiskombination aus Mometasonfuroat, Indacaterolactetat und Glycopyrroniumbromid zur Erhaltungstherapie des Asthma bei Erwachsenen, deren Asthma nicht adäquat mit mittel- bis hochdosierten inhalativen Kortikosteroiden und langwirksamen Beta-2-Agonisten kontrolliert ist. - VERTRAULICH.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2017-B-080, QVM149 - Fixdosiskombination aus Mometasonfuroat, Indacaterolactetat und Glycopyrroniumbromid zur Erhaltungstherapie des Asthma bei Erwachsenen, deren Asthma nicht adäquat mit mittel- bis hochdosierten inhalativen Kortikosteroiden und langwirksamen Beta-2-Agonisten kontrolliert ist. - VERTRAULICH.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2015): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2015-B-041, QVM149B zur Behandlung des schweren Asthma - VERTRAULICH.
5. Global Initiative for Asthma (GINA) (2017): Global strategy for asthma management and prevention. [Zugriff: 06.08.2019]. URL: <https://ginasthma.org/gina-reports/>.

6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2019-B-291, Indacaterolacetat/ Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat - VERTRAULICH.
7. Novartis Europharm Limited (2005): Xolair® 75 mg Injektionslösung; Fachinformation. Stand: Juni 2019 [Zugriff: 09.10.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
8. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (GSK) (2015): Nucala 100 mg Injektionslösung im Fertigpen; Nucala 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: August 2019 [Zugriff: 15.10.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
9. Teva B.V. (2016): CINQAERO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: September 2018 [Zugriff: 09.10.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
10. Astra Zeneca GmbH (2018): Fasenra® 30 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Fasenra® 30 mg Injektionslösung in einem Fertigpen; Fasenra® 30 mg Injektionslösung in einem Fertigpen; Fachinformation. Stand: Juni 2019 [Zugriff: 15.10.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
11. sanofi-aventis groupe (2017): Dupixent® 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Dupixent® 200 mg Injektionslösung im Fertigpen; Fachinformation. Stand: Dezember 2019 [Zugriff: 17.03.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Benralizumab. [Zugriff: 01.10.2019]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/347/#beschluesse>.

## 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

*Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

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 [1, 2]. Charakteristisch für Asthma ist zudem eine sog. Hyperreagibilität, d. h. eine bronchiale Überempfindlichkeit auf unspezifische äußere Reize (z. B. kalte Luft oder Feinstaub), die eine Verengung der Bronchien und so eine akute Symptomverschlechterung auslösen können [3].

### **Ursachen, Phänotypen und alters- und geschlechtsspezifische Besonderheiten**

Je nach Ursache bzw. Ausprägung des Asthmas wird eine grobe Einteilung in die Phänotypen des allergischen und nichtallergischen Asthmas vorgenommen; hinzukommen einige Sonderformen, die zumeist dem nichtallergischen Asthma zugeordnet werden [1, 2]. Auslösend für das allergische Asthma sind durch die Atemluft aufgenommene Allergene – der Kontakt mit dem Allergen löst eine allergische Reaktion und in der Folge eine asthmatypische Entzündung aus [4]. Allergisches Asthma ist häufig mit saisonal verstärkt auftretenden Beschwerden verbunden (z. B. bei Allergie gegen Gräser- oder Baumpollen) [1, 4]. Typischerweise tritt ein allergisches Asthma bereits im Kindesalter auf, wobei Jungen etwa doppelt so häufig betroffen sind wie Mädchen [3]. Es kann sich jedoch auch erst im Erwachsenenalter manifestieren, z. B. als beruflich bedingtes Asthma infolge der Exposition mit Antigenen am Arbeitsplatz [4]. Auch dem nichtallergischen Asthma liegt eine chronische Entzündung der Atemwege zugrunde [1, 2, 4]. Man geht von nichtallergischem Asthma aus, wenn keine Sensibilisierung gegen Umweltallergene nachweisbar ist [4]. Häufig wird ein nichtallergisches Asthma durch virale Infektionen ausgelöst, weitere auslösende Faktoren können eine Intoleranz gegen Acetylsalicylsäure (ASS, „Asthma bei Aspirin-Intoleranz“) oder Ibuprofen sein [1]. Nichtallergisches Asthma wird meist erst im Erwachsenenalter manifest; anders als das allergische Asthma tritt das nichtallergische Asthma häufiger bei Frauen auf als bei Männern auf [2].

Das bevorzugte Auftreten des allergischen Asthmas im Kindesalter bzw. bei Jungen und des nichtallergischen Asthmas im Erwachsenenalter bzw. bei Frauen [2, 4] spiegelt sich in der alters- und geschlechtsspezifischen Prävalenzverteilung des Asthmas in Deutschland wider. Bundesweite vertragsärztliche Abrechnungsdaten des Jahres 2016 zeigen beispielsweise eine deutlich höhere Prävalenz des Asthmas bei männlichen Individuen im Alter von 0 bis etwa 18 Jahren bzw. eine höhere Prävalenz bei weiblichen Individuen ab einem Alter von etwa 30 Jahren [5].

### **Pathogenese**

Eine asthmatypische chronische Entzündung der Atemwege bedingt strukturelle Veränderungen der Bronchien. Folgen sind u.a. eine Verdickung der Wände der Bronchien, erhöhte Muskelkonstriktion und Schleimproduktion – Effekte, die zu einer Verengung der Atemwege und zu den asthmatypischen respiratorischen Symptomen der Patienten führen [6, 7].

### ***Chronische Entzündung***

Bei der dem Asthma zugrundeliegenden Entzündung handelt es sich typischerweise um eine sog. Typ-2-Immunantwort [7]. Dies gilt insbesondere für das allergische Asthma, jedoch gehen häufig auch nichtallergische Asthmaformen mit dieser Entzündungsform einher [7-9]. Die Entzündung wird durch charakteristische, inflammatorische Zelltypen bzw. durch deren Signalmoleküle ausgelöst und/oder verstärkt [7]. Hierzu zählen insbesondere: T-Helferzellen des Typs 2 (T<sub>H</sub>2, daher auch Typ-2-Immunantwort), Mastzellen, eosinophile Granulozyten und – im Fall des allergischen Asthmas – Allergen-spezifische B-Zellen [7, 8]. Folgen der Entzündung sind u.a. eine Erhöhung der Gefäßpermeabilität, eine verstärkte Kontraktion der glatten Muskulatur, das Entstehen von Zell- und Gewebeschäden sowie eine Aktivierung schädlicher Umbauprozesse der Atemwege (sog. *Remodeling*) [6, 7].

Neben proinflammatorischen Signalmolekülen von Immunzellen scheint neueren Erkenntnissen zufolge auch Acetylcholin, der physiologische Neurotransmitter bronchialer Muskelkontraktion, den Entzündungsprozess zu begünstigen [10]. Denn neben seiner prokontraktiven Wirkung besitzt Acetylcholin eine Vielzahl weiterer Auswirkungen, die unter dem Begriff des „nicht-neuronalen cholinergen Systems“ zusammengefasst werden. So zählen verschiedene inflammatorische Zelltypen (z. B. T-Zellen, Makrophagen) zum nicht-neuronalen cholinergen System der Bronchien; diese können sowohl Acetylcholin freisetzen als auch durch Acetylcholin beispielsweise zur Produktion proinflammatorischer Mediatoren stimuliert werden [10-12].

### ***Strukturelle Veränderungen und Verengung der Atemwege***

Die Entzündungsreaktion hat strukturelle Veränderungen der Atemwege zur Folge, die auch als *Remodeling* bezeichnet werden und eine Verengung der Atemwege bedingen [6, 7]. Die glatte Muskulatur der Atemwege nimmt beispielsweise sowohl durch das Wachstum einzelner Zellen (Hypertrophie), als auch durch erhöhte Zellteilung (Hyperplasie) zu und bedingt eine Verdickung der Bronchialwände [7]. Zugleich steigt durch die Zunahme der Muskelmasse auch deren Kontraktionskraft, sodass sich in Anwesenheit von Neurotransmittern, wie Acetylcholin, die Bronchien verstärkt verengen (ein Auslöser der sog. Hyperreagibilität) [7, 13, 14]. Neuere Untersuchungen legen nahe, dass solch eine übermäßige Konstriktion der Bronchien – unabhängig von der Entzündung – zu einer weiteren Zunahme des *Remodeling* führen kann [15]. Epithelzellen, die normalerweise eine Barrierefunktion gegenüber der Atemluft innehaben, werden durch die freigesetzten proinflammatorischen Mediatoren geschädigt, sodass eingeatmete Substanzen leichter schädliche Wirkungen zur Folge haben können (ein weiterer Auslöser der Hyperreagibilität) [7, 16]. Zudem werden sie zu erhöhter Schleimproduktion angeregt, was zu einer zusätzlichen Obstruktion der Atemwege beiträgt [6].

Zusammengefasst greifen bei der Entstehung von Asthma mehrere Prozesse – Entzündung, *Remodeling*, Muskelkontraktion – ineinander. Diese bedingen und verstärken sich gegenseitig und führen im Ergebnis zu Hyperreagibilität der Bronchien und zu Atemwegsobstruktion [3, 7].

### **Symptome**

Atemwegsobstruktion und Hyperreagibilität lösen für die Patienten typische respiratorische Symptome aus, die insbesondere bei der Ausatmung auftreten. Hierzu zählen [1, 2, 4]:

- anfallartige Kurzatmigkeit oder Atemnot,
- eingeschränkte körperliche Leistungsfähigkeit,
- starker Husten,
- pfeifende Geräusche beim Atmen (Giemen),
- Engegefühl im Brustkorb,
- Brustschmerzen,
- Ausatmung, die große Anstrengung erfordert,
- Blaufärbungen an Fingern und Lippen (durch die mangelnde Sauerstoffversorgung),
- nächtliche Verschlimmerung der Beschwerden.

Typischerweise äußern sich diese Symptome zeitlich bzw. in ihrer Intensität in variabler Form; dies gilt insbesondere bei Vorliegen eines saisonalen allergischen Asthmas [1]. Die Konsequenzen der beschriebenen respiratorischen Symptome sind für die Patienten gravierend: Ängste, Schlafprobleme und Einschränkungen der körperlichen Leistungsfähigkeit gehen häufig mit ihnen einher [17].

Die eingeschränkte Lungenfunktion der Patienten kann über Lungenfunktionswerte sicher und objektiv bestimmt werden. Hier sind insbesondere der expiratorische Spitzenfluss (PEF, häufig auch als *Peak Flow* bezeichnet) – der maximale Ausatemstrom bei Expiration – und die expiratorische Einsekundenkapazität (FEV<sub>1</sub>, im Folgenden FEV<sub>1</sub>, *forced expiratory volume in 1 second*) – das Volumen, das nach einer maximalen Einatmung innerhalb einer Sekunde ausgeatmet werden kann – zu nennen [4]. Viele Patienten monitoren ihre Lungenfunktion durch selbstständige Messung des PEF, um Symptomverschlechterungen antizipieren zu können [4].

### **Exazerbationen**

Akute Phasen einer Symptomzunahme und/oder einer Abnahme der Lungenfunktion, die über das patientenindividuell übliche Maß an Variabilität hinausgehen, werden als Exazerbationen (auch: akutes Asthma, Asthmaanfall) bezeichnet [1, 2]. In ihrem Schweregrad sind Exazerbationen variabel, d. h. sie können sowohl eine milde Ausprägung besitzen als auch schwergradig sein und unbehandelt unter Umständen zum Tod durch Ersticken führen [4]. Üblicherweise bedürfen Exazerbationen einer Änderung oder Anpassung der Therapie über mehrere Tage [1]. Je nach Schweregrad der Exazerbation können die Patienten zu bronchienerweiternden sog. *Reliever*-Sprays (Bedarfsmedikation) greifen oder, bei schweren Fällen, eine Behandlung mit hochdosierten oralen Kortikosteroiden (*oral corticosteroids*, OCS) initiieren bzw. intensivieren [2, 4]. Generell geht eine oft reinzidente Behandlung mit OCS, und insbesondere die Einnahme bei Dosen oberhalb der Cushing-Schwelle über längere Zeit ( $\geq 7,5$  mg Prednison-Äquivalent pro Tag) mit schwerwiegenden Nebenwirkungen einher [4], wie beispielsweise Bluthochdruck, gastrointestinale Leiden oder Osteoporose. Bei schweren Exazerbationen kann auch ein Besuch der Notfallambulanz oder eine Hospitalisierung angezeigt sein [2, 4]. Exazerbationen treten häufig ohne vorherige Anzeichen auf, denn die auslösende Atemwegsobstruktion kann plötzlich innerhalb von Minuten entstehen; auslösende Faktoren können z. B. Atemwegsinfekte oder Allergen-Exposition sein [4]. Ängste vor zukünftigen, möglicherweise wiederholt und ohne Ankündigung auftretenden Asthmaanfällen, beeinträchtigen die Lebensqualität von Patienten mit Asthma erheblich [17].

### **Natürlicher Verlauf**

Allergische Formen des Asthmas beginnen typischerweise im Kindesalter, allerdings besitzen über 50 % der Patienten eine transiente Verlaufsform und zeigen im Erwachsenenalter keine Symptome mehr [4, 18]. Nichtallergische Asthmaformen setzen dagegen typischerweise im Erwachsenenalter ein [2]. Bei anhaltendem und unbehandeltem Asthma treten progressive Verschlechterungen der Symptomatik und Lungenfunktion ein und die asthmatypische Atemwegsobstruktion wird mit Fortschreiten der Erkrankung zunehmend irreversibel [4]. Schließlich kann Asthma tödlich enden, beispielsweise durch eine inadäquat behandelte schwere Exazerbation [1]; so starben laut Angaben des Statistischen Bundesamtes im Jahr 2017 in Deutschland 917 Menschen mit Todesursache Asthma bzw. ICD10-GM Codes J45 bis J46

(ICD: internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, *international classification of diseases*, GM: *German modification*) [19].

## Medikamentöse Therapie des Asthmas: Stufenschema

### *Vorbemerkung*

In der Indikation Asthma existieren verschiedene aktuelle Leitlinien mit teilweise unterschiedlichen Schwerpunkten [1, 2, 4, 20]. Relevant sind derzeit insbesondere die NVL 2018 [1], die GINA-Leitlinie 2019 [2] sowie die S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma [4]. In diesem Dossier werden die NVL 2018 gemeinsam mit der GINA-Leitlinie 2019 und der S2k-Leitlinie beschrieben. Darüber hinaus sei darauf hingewiesen, dass zum Zeitpunkt der Studienplanung und -durchführung für IND/GLY/MF die GINA-Leitlinie des Jahres 2017 maßgeblich war; daher erfolgt anschließend eine ergänzende Darstellung von Empfehlungen dieser Leitlinie [8].

### *Medikamentöses Stufenschema der nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) 2018*

Bei der medikamentösen Therapie des Asthmas wird zwischen Langzeittherapie, auch Controller genannt, und Bedarfstherapie, auch *Reliever* genannt, unterschieden. Die Langzeitmedikation hat die generelle Symptomkontrolle und das Vermeiden von Exazerbationen zum Ziel, während die Bedarfstherapie kurzzeitig zur Linderung akuter Symptome angewendet wird [1]. Als Bedarfsmedikation kommen zur akuten Erweiterung der Bronchien überwiegend kurzwirksame Beta-2-Agonisten (SABA, *short-acting beta-2 agonists*) zum Einsatz, wobei eine Reduktion der Bedarfsmedikation ein wichtiges Ziel und ein Kriterium für den Erfolg der Langzeittherapie darstellt [1]. Neuerdings wird auch ICS in Kombination mit dem LABA Formoterol über das Schweregradspektrum von 3 bis 5 hinweg als Bedarfsmedikation empfohlen [2]. Zu den Therapiezielen siehe auch Abschnitt 3.2.2 („Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung“).

Eine Langzeittherapie richtet sich nach Asthmakontrolle und dem individuellen Exazerbationsrisiko des Patienten. Sie soll gemäß dem Stufenschema der NVL 2018 begonnen werden, wenn eine Bedarfsmedikation mehr als zweimal pro Woche angewendet wird (siehe Abbildung 3-1) [1]. Die antiinflammatorische Therapie mit ICS stellt die Basis der Langzeitbehandlung in den Stufen 2 bis 5 dar [1]. Die Dosierung der ICS kann dabei im Rahmen des Stufenschemas entsprechend angepasst werden (siehe Tabelle 3-2); für die Dosierung von ICS sind Werte für niedrige (auf Stufe 2–3), mittlere (Stufe 3–4) und hohe Dosen (Stufe 4) sowie Höchstdosen (in der NVL 2018 gesondert für Stufe 5) festgelegt (siehe Abschnitt, „Anmerkung zu ICS-Dosierungen“) [1]. In Stufe 2 sollen niedrigdosierte ICS als Monotherapie eingesetzt werden [1]. Ab der Stufe 3 kommen inhalative LABA in Kombination mit niedrigdosierten ICS infrage [1]. Diese Kombination stellt die bevorzugte Option gegenüber einer Monotherapie mitteldosierter ICS dar. Es wird weiterhin betont, dass Kombinationstherapien aus ICS und LABA in Form von Fixkombinationen erfolgen sollen, weil befürchtet wird, dass bei der Verwendung von zwei unterschiedlichen Inhalationsgeräten Fehler in der Handhabung durch den Patienten entstehen können [1]. In Stufe 4 kommen Kombinationen aus mittel- bis hochdosierten ICS mit LABA infrage. Zudem kann in Stufe 4 ein inhalatives LAMA zu der Kombination aus mittel- oder

hochdosiertem ICS und LABA addiert werden. Dabei entscheidet der Arzt individuell mit dem Patienten, ob er zunächst die ICS-Dosis erhöht oder zu einer Dreifachkombination übergeht [1]. Zum Zeitpunkt der Erstellung der Leitlinie war Tiotropium als einziges LAMA zur Behandlung des Asthmas zugelassen [21]. In Stufe 5 der NVL 2018 sollten zunächst ICS in sog. Höchstdosis in Kombination mit LABA und LAMA eingesetzt werden [1]. Der Definition der Höchstdosis liegt ein ärztlicher Konsens zugrunde [20]. Je nach phänotypischer Ausprägung können in Therapiestufe 5 monoklonale Antikörper – bei Vorliegen eines eosinophilen Asthmas (Anti-Interleukin-5-[R-]-Antikörper) bzw. eines allergischen, Immunglobulin E (IgE)-vermittelten Asthmas (Anti-IgE-Antikörper) – in Betracht kommen [1]. Abweichend davon empfiehlt die S2k-Leitlinie in Therapiestufe 5 den additiven Einsatz von Tiotropium zu Therapien der Stufe 4 oder den Einsatz von Antikörpern [4]. Zusätzlich zu den dargestellten Empfehlungen beinhaltet das Stufenschema in begründeten Fällen OCS oder Leukotrienantagonisten (LTRA) als alternative Therapieoptionen, die hier jedoch nicht im Detail dargestellt werden (siehe Abbildung 3-1) [1].

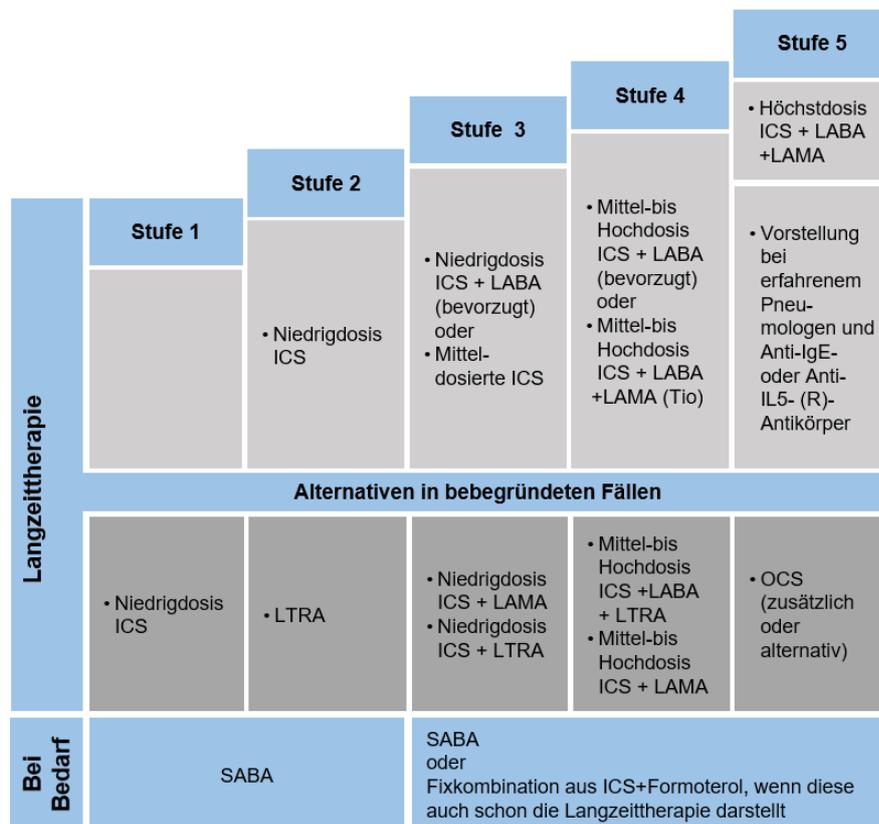


Abbildung 3-1: Medikamentöses Stufenschema für Erwachsene laut NVL 2018 [1] (eigene Darstellung)

ICS: Inhalative Kortikosteroide (*inhaled corticosteroids*), IgE: Immunglobulin E, IL-5: Interleukin 5, LABA: Langwirksame Beta-2-Agonisten (*long-acting beta-2 agonists*), LAMA: Langwirksame Muskarinrezeptorantagonisten (*long-acting muscarinic antagonists*), LTRA: Leukotrienrezeptorantagonisten, OCS: Orale Kortikosteroide (*oral corticosteroids*), SABA: Kurzwirksame Beta-2-Agonisten (*short-acting beta-2 agonists*)

*Anmerkungen zu ICS-Dosierungen*

Die strikte Abgrenzung der verschiedenen ICS-Dosierungsstufen nach der NVL 2018 ist für die klinische Praxis von untergeordneter Bedeutung. So variieren die Abgrenzungen der ICS-Dosierungen deutlich zwischen verschiedenen Leitlinien (siehe Tabelle 3-2 und Tabelle 3-3) [1, 2, 8, 20]. Zudem handelt es sich bei den Einteilungen verschiedener Wirkstoffe lediglich um geschätzte Bereiche klinischer Vergleichbarkeit und nicht um echte Äquivalenzbereiche [1]. Einige der vorgeschlagenen Dosierungen entsprechen nicht den empfohlenen Angaben in den Fachinformationen [1]. Weiterhin ist insbesondere eine Abgrenzung der Höchstdosis von einer hohen Dosis häufig nicht praktikabel. So ist für Ciclesonid die Dosierung von  $\geq 320 \mu\text{g}$  die hohe Dosis und Höchstdosis (siehe Tabelle 3-2). Für andere Wirkstoffe sind die hohe Dosis und Höchstdosis in der klinischen Praxis nicht unterscheidbar, obwohl scheinbar unterschiedliche Werte festgelegt sind (siehe Tabelle 3-2). Für Fluticasonpropionat kommt mit den auf dem Markt befindlichen Inhalatoren lediglich die Inhalation von  $500 \mu\text{g}$  (mittlere Dosis) sowie  $1000 \mu\text{g}$  (Höchstdosis laut NVL 2018) infrage; eine Zwischenstufe (d. h. eine hohe Dosis) kann dagegen mit diskreten Sprühstößen aus einem der verfügbaren Inhalatoren laut Fachinformation nicht umgesetzt werden [22, 23] (siehe Tabelle 3-2). Gleiches gilt für den Wirkstoff Mometason [24]. Des Weiteren ist die Höchstdosis gemäß der Vergleichstabelle der Dosierungen von ICS für Erwachsene laut NVL 2018 (siehe Tabelle 3-2) immer ein Teil der hohen Dosis, da für die hohe Dosis keine obere Spanne festgelegt ist [1].

Tabelle 3-2: Vergleichstabelle der Dosierungen von ICS für Erwachsene laut NVL 2018

<b>Wirkstoff (ICS); Dosis pro Tag</b>	<b>niedrige Dosis (in <math>\mu\text{g}</math>)</b>	<b>mittlere Dosis (in <math>\mu\text{g}</math>)</b>	<b>hohe Dosis<sup>1</sup> (in <math>\mu\text{g}</math>)</b>	<b>Höchstdosis<sup>1,2</sup> (in <math>\mu\text{g}</math>)</b>
Beclometasondipropionat – Pulver zur Inhalation	200–500	> 500–1.000	> 1.000	$\geq 2.000$
Beclometasondipropionat – Dosieraerosol	100–200	> 200–400	> 400	$\geq 1.000$
Budesonid	200–400	> 400–800	> 800	$\geq 1.600$
Ciclesonid	80	160	$\geq 320$	$\geq 320$
Fluticasonfuroat	100	-	200	200
Fluticasonpropionat	100–250	> 250–500	> 500	$\geq 1.000$
Mometasonfuroat	200	400	> 400	$\geq 800$

Quelle: Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) 2018 [1]

<sup>1)</sup> Häufig sind Hoch- und Höchstdosis in der Praxis nicht zu unterscheiden – so kommt für Fluticasonpropionat die Inhalation von  $500 \mu\text{g}$  (mittlere Dosis) sowie  $1000 \mu\text{g}$  (Höchstdosis laut dieser Einteilung) infrage; eine Zwischenstufe kann dagegen mit diskreten Sprühstößen aus einem der auf dem Markt befindlichen Inhalatoren laut Fachinformation nicht erreicht werden; gleiches gilt für den Wirkstoff Mometason; für Ciclesonid sind die gleichen Dosen für Hoch- und Höchstdosis festgelegt [22-24].

<sup>2)</sup> Dosierungsempfehlungen gemäß ERS/ATS-Empfehlung [20] bei schwerem Asthma bzw. in der Stufe 5 des Stufenschemas (siehe Abbildung 3-1).

ERS/ATS: *European Respiratory Society/American Thoracic Society*, ICS: inhalative Kortikosteroide (*inhaled corticosteroids*)

In diesem Dossier werden daher – wenn nicht explizit ausgewiesen – sowohl die hohe Dosis als auch die Höchstdosis laut NVL 2018 unter dem Begriff der hohen Dosis ICS zusammengefasst. Dies entspricht der Einteilung der GINA-Leitlinie (siehe nächster Abschnitt und Tabelle 3-3) [2, 8].

Tabelle 3-3: Vergleichstabelle der Dosierungen von ICS für Patienten laut GINA-Leitlinie 2017

Wirkstoff (ICS); Dosis pro Tag	niedrige Dosis (in µg)	mittlere Dosis (in µg)	hohe Dosis (in µg)
Beclometasondipropionat – Pulver zur Inhalation	200–500	> 500–1.000	> 1.000
Beclometasondipropionat – Dosieraerosol	100–200	> 200–400	> 400
Budesonid	200–400	> 400–800	> 800
Ciclesonid	80–160	> 160–320	> 320
Fluticasonfuroat	100	–	200
Fluticasonpropionat	100–250	> 250–500	> 500
Mometasonfuroat	110–220	> 220–440	> 440

Quelle: Leitlinie der *Global Initiative for Asthma* (GINA) 2017 [8]

ICS: inhalative Kortikosteroide (*inhaled corticosteroids*)

### ***Ergänzende Darstellung: medikamentöses Stufenschema der GINA-Leitlinie 2017***

Das medikamentöse Stufenschema laut GINA-Leitlinie 2017 sowie die empfohlenen ICS-Dosierungen sind in Abbildung 3-2 bzw. Tabelle 3-3 dargestellt [8]. Im Folgenden wird lediglich auf den Hauptunterschied zwischen den Empfehlungen dieser Leitlinie mit der NVL 2018 in Bezug auf die medikamentöse Therapie des Asthmas eingegangen [1].

Die GINA-Leitlinie 2017 definiert keine Höchstdosis für ICS [8]; dementsprechend umfasst die hohe Dosis nach dieser Leitlinie sowohl die hohe Dosis als auch die Höchstdosis gemäß NVL 2018 (siehe Tabelle 3-2 und Tabelle 3-3) [1]. Gleiches gilt für die aktuelle Version der GINA-Leitlinie aus dem Jahr 2019 [2]. Wichtig ist in diesem Zusammenhang, dass sich sowohl die Planung internationaler Studien als auch die daraus resultierenden mit der EMA (*European Medicines Agency*) abgestimmten Formulierungen der Anwendungsgebiete (laut Abschnitt 4.1 der Fachinformation) von Arzneimitteln in der Indikation Asthma primär auf die jeweils gültigen Empfehlungen der internationalen Leitlinie der GINA beziehen (siehe Tabelle 3-1).

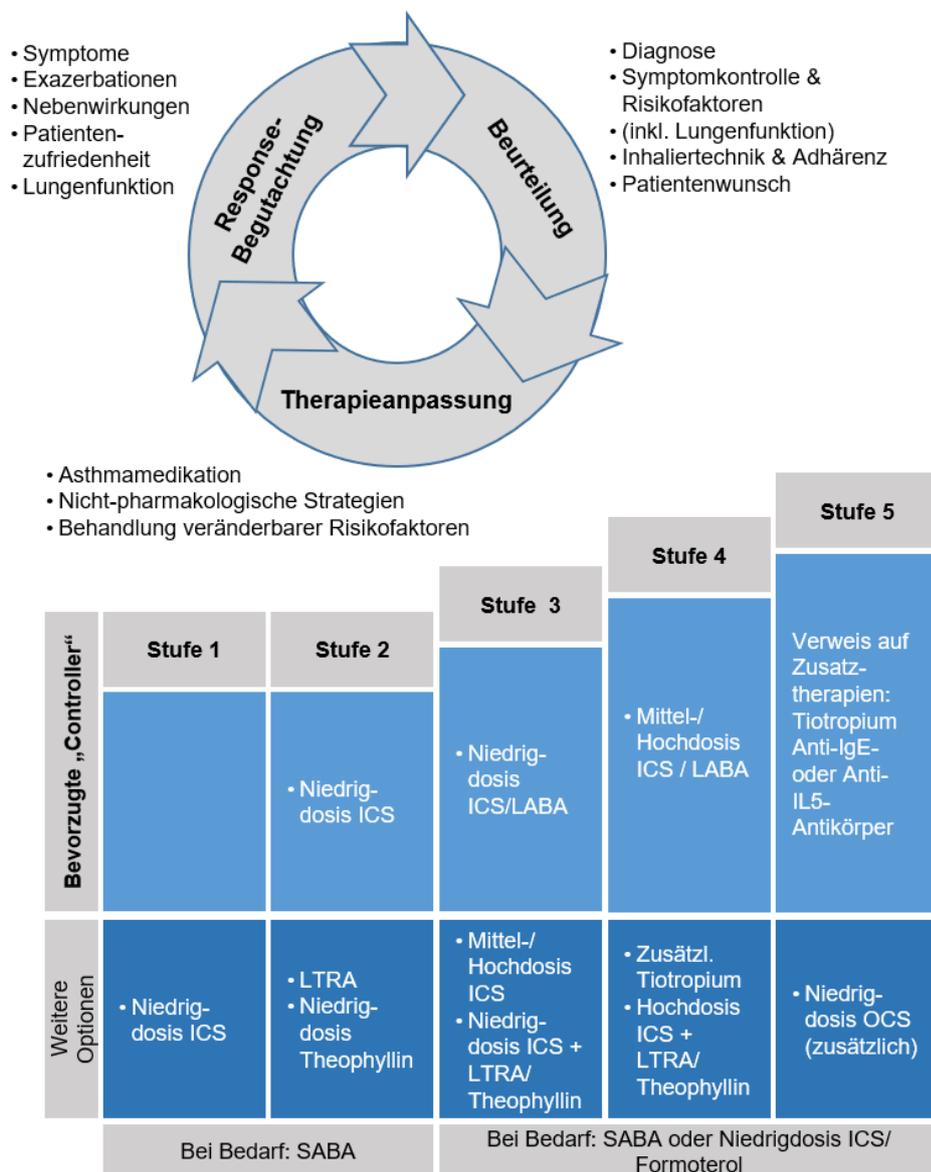


Abbildung 3-2: Medikamentöses Stufenschema laut GINA-Leitlinie 2017 [8] (eigene Darstellung)

ICS: Inhalative Kortikosteroide (*inhaled corticosteroids*), IgE: Immunglobulin E, IL-5: Interleukin 5, LABA: Langwirksame Beta-2-Agonisten (*long-acting beta-2 agonists*), LAMA: Langwirksame Muskarinrezeptor-antagonisten (*long-acting muscarinic antagonists*), LTRA: Leukotrienrezeptorantagonisten, OCS: Orale Kortikosteroide (*oral corticosteroids*), SABA: Kurzwirksame Beta-2-Agonisten (*short-acting beta-2 agonists*)

### Klassifikation des Asthmas anhand der Asthmakontrolle

Die aktuell übliche Klassifikation des Asthmas wird durch Graduierung der Asthmakontrolle vorgenommen [1, 2]. Es werden drei Grade der Asthmakontrolle – gut kontrolliert, teilweise kontrolliert und unkontrolliert – definiert (siehe Tabelle 3-4), wobei unkontrolliertes Asthma ein wichtiger Risikofaktor für zukünftige Exazerbationen ist [2, 25] und das Erreichen guter Asthmakontrolle eines der wichtigsten Ziele der Asthmatherapie darstellt [1]. Laut NVL 2018 ist die Klassifikation des Asthmas anhand der Asthmakontrolle der früher üblichen Einteilung nach Schweregrad (mild, moderat und schwer) vorzuziehen [1].

Der Grad der Asthmakontrolle wird durch eine kombinierte Betrachtung der Symptomkontrolle und des Risikos für zukünftige Exazerbationen beurteilt (siehe Tabelle 3-4) [1]. Eine Beurteilung des Risikos zukünftiger Exazerbationen wird empfohlen, da Patienten trotz kontrollierter Symptome unter Umständen ein erhöhtes Risiko für zukünftige Exazerbationen aufweisen können und die Vermeidung von Exazerbationen ein entscheidendes Ziel der Asthmathherapie darstellt [1]. Zur Bestimmung des Risikos sollen die Lungenfunktionswerte und die Anzahl stattgehabter Exazerbationen herangezogen werden [1]. Denn sowohl ein niedriger Wert der FEV<sub>1</sub>, als auch eine Vorgeschichte von  $\geq 1$  schweren Exazerbationen im vorangegangenen Jahr stellen starke prädiktive Faktoren für zukünftige Exazerbationen dar [2, 26, 27].

Tabelle 3-4: Grade der Asthmakontrolle laut NVL 2018

Grade der Asthmakontrolle		Gut kontrolliert	Teilweise kontrolliert	Unkontrolliert
Symptomkontrolle	Hatte der Patient in den letzten vier Wochen...  ...häufiger als zweimal in der Woche tagsüber Symptome?  ...nächtliches Erwachen durch Asthma?  ...Gebrauch von Bedarfsmedikation <sup>1</sup> für Symptome häufiger als zweimal in der Woche?  ...Aktivitätseinschränkungen durch Asthma?	Kein Kriterium erfüllt	1–2 Kriterien erfüllt	3–4 Kriterien erfüllt
Beurteilung des Risikos für eine zukünftige Verschlechterung des Asthmas	Erhebung von: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lungenfunktion (Vorliegen einer Atemwegsobstruktion)</li> <li>• Anzahl stattgehabter Exazerbationen (keine/1 × im Jahr/in der aktuellen Woche)</li> </ul>			

<sup>1</sup>) Ausgeschlossen ist Bedarfsmedikation, die vor sportlicher Aktivität angewandt wurde.

Quellen: Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) 2018 [1]

In Anlehnung an diese klinischen Beurteilungen der Asthmakontrolle wurden Fragebögen zur Bestimmung der Asthmakontrolle entwickelt und validiert; hier sei insbesondere der *Asthma Control Questionnaire* (ACQ) genannt [2, 28]. Im Rahmen des ACQ werden Faktoren der Asthmakontrolle wie nächtliches Erwachen durch Asthma oder eine Einschränkung von Aktivitäten abgefragt [28]. Bei einem ACQ-Score von  $< 0,75$  bzw.  $\geq 1,5$  wird von gut kontrolliertem bzw. unkontrolliertem Asthma ausgegangen [29]. Der ACQ besitzt daher insbesondere in klinischen Studien Bedeutung zur Erhebung des Asthmakontrollstatus der Patienten [30].

### ***Orientierung der medikamentösen Therapie an der Asthmakontrolle***

Die medikamentöse Erhaltungstherapie von Asthmatikern sollte in regelmäßigen Abständen überprüft werden. Der Grad der Asthmakontrolle bestimmt hierbei die Anpassung der Langzeittherapie, denn die Asthmakontrolle soll mit der geringstmöglichen Anzahl von Antiasthmatica in der niedrigsten möglichen Dosis aufrechterhalten werden (siehe Abbildung 3-1) [1]. Dementsprechend sollte bei kontrolliertem Asthma eine Therapiereduktion nach dem Stufenschema erwogen werden. Bei unzureichender Asthmakontrolle (teilweise kontrolliert oder unkontrolliert) sollen zunächst anderweitige Faktoren (z. B. fehlerhafte Inhalationstechnik oder mangelnde Therapietreue) ausgeschlossen werden [1]. Bei unkontrolliertem Asthma soll dann eine Therapieintensivierung empfohlen bzw. bei teilweise kontrolliertem Asthma sollte eine solche erwogen werden [1]. Nach einer Therapieintensivierung soll die Asthmakontrolle innerhalb von drei Monaten überprüft werden. Eine Therapiereduktion sollte bei stabilem, kontrolliertem Asthma erwogen werden; vor einer Reduktion der Therapie mit ICS soll das Asthma dabei für mindestens drei Monate kontrolliert sein [1]. Bei der Reduktion anderer Langzeittherapeutika (z. B. LABA, LAMA) wird ein situatives und individualisiertes Vorgehen empfohlen [1].

### **Charakterisierung der Zielpopulation**

Laut Fachinformation von Enerzair<sup>®</sup> Breezhaler<sup>®</sup> ist IND/GLY/MF angezeigt zur Erhaltungstherapie des Asthmas bei Erwachsenen, deren Asthma nicht ausreichend mit hochdosierten inhalativen Kortikosteroiden und langwirksamen Beta-2-Agonisten kontrolliert ist und bei denen im Vorjahr eine oder mehrere Asthmaexazerbationen aufgetreten sind.

Es handelt sich dementsprechend um eine Therapie für:

- erwachsene Patienten,
- Patienten mit Therapiestufe 4 und 5 des medikamentösen Stufenschemas laut NVL 2018 [1]), 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 daher Asthmaexazerbationen aufgetreten sind. ( $\hat{=}$  teilweise kontrolliertes oder unkontrolliertes Asthma laut NVL 2018).

### 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

*Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.*

#### Therapieziele

Eine Heilung des Asthmas ist mit den bestehenden Therapieoptionen nicht möglich; die Therapieziele in der Indikation Asthma sind daher wie folgt definiert [1, 2]:

- Erreichen der bestmöglichen Asthmakontrolle (siehe Tabelle 3-4)
- Vermeiden von Exazerbationen
- Verbesserung der gesundheits- und asthmabezogenen 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
- Reduktion der asthmabedingten Letalität

#### Die Therapieziele werden bei Patienten mit Asthma häufig nicht erreicht

Ein Großteil der Patienten mit Asthma erreicht jedoch die vorgegebenen Therapieziele trotz der vorhandenen Therapieoptionen nicht (siehe Abbildung 3-1) [31-36]. Dies ergab beispielsweise die Untersuchung einer großen (n = 3.848 im Jahr 2010), selbstberichteten, internetbasierten Patientendatenbank in fünf europäischen Ländern einschließlich Deutschlands [32, 37]. In der Studie von Demoly *et al.* betrug der Anteil der Patienten mit fehlender Asthmakontrolle an allen Patienten mit Asthmadiagnose in den Jahren 2006 bis 2010 jeweils über 50 %. Eine weitere Studie in Großbritannien (2006 bis 2016) von Buhl *et al.* berichtet ähnliche Werte; so waren hier etwa 64 % der untersuchten Patienten unter Therapie mit mittel- bis hochdosierten ICS und LABA unkontrolliert [38]. Eine fehlende Asthmakontrolle geht mit erheblicher Morbidität einher [32, 36, 39, 40]. So berichteten unter den Patienten mit fehlender Asthmakontrolle in der bereits erwähnten Studie von Demoly *et al.* 75 % das Auftreten von Kurzatmigkeit an wenigstens 3 bis 6 Tagen pro Woche und ebenfalls 75 % den Gebrauch von Notfallmedikation an wenigstens 2 bis 3 Tagen pro Woche (gegenüber 6 % bzw. 15 % in der Population mit guter Asthmakontrolle) [32]. Weiterhin berichteten 61 % der Patienten nächtliches Erwachen aufgrund von Asthma wenigstens einmal pro Woche (gegenüber 4 % bei guter Asthmakontrolle) [32]. Weitere Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass eine fehlende Asthmakontrolle mit erhöhten Wahrscheinlichkeiten des Besuchs einer Notfallambulanz (3-fach erhöht) bzw. einer Hospitalisierung (3,5-fach erhöht) einhergehen [32]. Eine US-amerikanische Studie von Sullivan *et*

*al.* bestätigt diese Ergebnisse; hier wurden 4,6-fach bzw. 1,8-fach erhöhte Risiken der Hospitalisierung bzw. des Besuchs einer Notfallambulanz bei fehlender Asthmakontrolle berichtet [39, 40].

Patienten mit fehlender Asthmakontrolle sind demnach in ihrer Lebensqualität erheblich eingeschränkt (bzw. in Bezug auf den erlebten Gesundheitszustand) [32, 33, 35, 41]; in der Studie von Demoly *et al.* beispielsweise war der erreichte Wert des SF-12-Fragebogens (SF, *Short Form*) unter Patienten mit fehlender Asthmakontrolle signifikant verringert; ebenso waren diese Patienten in ihren alltäglichen Aktivitäten (Arbeit, sportliche Betätigung) stärker eingeschränkt als Patienten mit guter Asthmakontrolle [32]. Auch in einer britischen Studie von Upton *et al.* wurde demonstriert, dass fehlende Asthmakontrolle mit verringerter Lebensqualität, gemessen über den AQLQ-M-Fragebogen (AQLQ-M: *Asthma Quality of Life Questionnaire* nach Marks), korreliert [41].

Der Anteil an Patienten mit fehlender Asthmakontrolle nimmt mit zunehmender Therapieintensivierung, d. h. mit zunehmender zugrundeliegender Krankheitsschwere, ebenfalls zu [25, 42]. So zeigte beispielsweise eine Untersuchung einer britischen klinischen Datenbank mit Daten von > 200.000 Patienten, dass der Anteil der Patienten mit fehlender Asthmakontrolle unter Patienten, die mit mittel- bis hochdosierten ICS und LABA Patienten ( $\geq$  Stufe 4 der GINA-Leitlinie) behandelt werden, gegenüber Patienten mit Behandlung in Stufe 2 beinahe 3-fach erhöht ist [25]. Patienten in höheren Therapiestufen (d. h. Patienten im Anwendungsgebiet von IND/GLY/MF [43]) leiden somit häufiger unter der oben beschriebenen Symptomatik und einer eingeschränkten Lebensqualität als weniger stark betroffene Asthmatiker.

Verschiedene Gründe, die zur fehlenden Asthmakontrolle bei über der Hälfte der Patienten führen, werden diskutiert; dazu gehören:

- Überschätzung der eigenen Asthmakontrolle durch den Patienten; Patienten finden sich mit ihrem Zustand ab bzw. lernen mit ihm zu leben [33, 34, 44].
- Fehlende Therapieadhärenz (beispielsweise durch inkorrekten Gebrauch des Inhalators bzw. der Inhalatoren) [2, 45-47]
- Limitierte Anzahl weiterer Therapieoptionen für Patienten mit bereits intensiver antiasthmatischer Langzeittherapie [1, 48]
- Unter- oder Fehlversorgung der Patienten; Patienten vermeiden Arztbesuche und erhalten daher möglicherweise eine Therapie, die das Asthma nicht ausreichend kontrolliert.

### **Abdeckung eines bislang ungedeckten therapeutischen Bedarfs durch IND/GLY/MF**

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 [1] (siehe Abbildung 3-1 und vgl. Abschnitt 3.2.1 „Charakterisierung der Zielpopulation“).

Der hohe therapeutische Bedarf, der für diese Patientengruppe besteht, ergibt sich insbesondere aus den folgenden Punkten:

- Ein unzureichendes bzw. fehlendes Erreichen der Therapieziele ist unter Patienten mit intensiver antiasthmatischer Therapie, insbesondere antiinflammatorischer Medikation mittels ICS, sehr weit verbreitet und bedingt für den betroffenen Patienten erhebliche Einschränkungen hinsichtlich Morbidität und Lebensqualität (siehe vorherigen Abschnitt).
- Für die Patienten existiert lediglich eine limitierte Anzahl weiterer Therapieoptionen.
- In vielen Fällen trägt eine mangelnde Therapieadhärenz zu einem unzureichenden Therapieerfolg bei.
- Patienten können ggf. unter- oder fehlversorgt sein und Therapien erhalten, die das Asthma nicht ausreichend und nachhaltig kontrollieren können.

Für die Patienten, die für eine Therapie mit IND/GLY/MF im Anwendungsgebiet infrage kommen, existieren limitierte weitere Therapieoptionen. Für 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 (siehe Abbildung 3-1) [1]. Die Entscheidung über die entsprechende Eskalation wird patientenindividuell im Ermessen des behandelnden Arztes getroffen, da in Bezug auf die Wirksamkeit der Wirkstoffklassen, wie beispielsweise auch einer weiteren ICS-Erhöhung, patientenindividuelle Unterschiede bestehen können.

Mit Ausnahme dieser Option(en) besteht für die Patienten mit schwerem Asthma lediglich die Option einer Therapieeskalation mit Antikörpern (siehe Abbildung 3-1) [1] für eingeschränkte Patientenkollektive. Eine weitere Option der Therapieeskalation wäre in gewissen Fällen die Behandlung mit OCS; dies wird allerdings aufgrund des hohen Nebenwirkungspotenzials zur Langzeittherapie heutzutage nicht mehr empfohlen [1].

LAMA besitzen eine multimodale Wirkweise zur ursächlichen Behandlung des Asthmas – neben ihrer bronchienerweiternden Wirkung besitzen sie wohl auch gewisse antiinflammatorische Effekte und tragen dazu bei, die Zerstörung der Gewebsstruktur der Lunge, das *Remodeling*, zu vermeiden (siehe Abschnitt 3.2.1 und Modul 2). Zur Kombinationstherapie mit einem LAMA ist neben IND/GLY/MF bislang lediglich das inhalative Tiotropium zur freien Kombination mit ICS und LABA in Asthma zugelassen. Laut NVL 2018 besteht der Eindruck aus der Versorgungssituation, dass die Therapie mittels einer Kombination ICS, LABA und LAMA (d. h. Tiotropium) vor einer weiteren Therapieeskalation häufig nicht vollständig ausgeschöpft werde, da es sich um ein eher neueres Therapiekonzept handelt [1]. Möglicherweise ist das auch begründet durch den Umstand, dass die Verwendung von Tiotropium in einem zweiten Inhalator zusätzlich zu ICS/LABA notwendig ist.

IND/GLY/MF kann zu einer Etablierung dieses Therapiekonzepts führen und so die Versorgungssituation verbessern, denn:

- IND/GLY/MF besitzt eine überlegene Wirksamkeit in patientenrelevanten Endpunkten gegenüber der freien Kombination aus ICS/LABA und Tiotropium bei einem vergleichbaren Sicherheitsprofil (siehe Ergebnisdarstellung der Studie ARGON in Modul 4A).
- Die Wirkstoffe IND, GLY und MF stellen pharmakologisch optimierte, aufeinander abgestimmte (z.B. durch ihre langanhaltende Wirkdauer) Vertreter der jeweiligen Wirkstoffklassen dar (siehe Modul 2), wobei das Kortikosteroid in der Dreierkombination 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 [47, 49]. 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 [1, 2].
- Durch die gleichzeitige Markteinführung der Zweierkombination IND/MF (ICS/LABA) und der Dreierkombination IND/GLY/MF (ICS/LABA/LAMA), die jeweils über den Breezhaler<sup>®</sup>-Inhalator verabreicht werden, wird eine neue Möglichkeit der patientenorientierten flexiblen Therapieeskalation bzw. -deeskalation durch Hinzunehmen bzw. Absetzen des LAMA (GLY) geschaffen (siehe Abbildung 3-2) [43, 50]. 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 [1, 2]. Zusätzlich haben die Patienten die Möglichkeit mit dem auf den Breezhaler<sup>®</sup>-Inhalator aufsetzbaren digitalen Sensor und einer „App“ die Inhalation zu verfolgen [43].

Eine zunehmende Etablierung der Kombination aus ICS, LABA und LAMA durch IND/GLY/MF (Enerzair<sup>®</sup> Breezhaler<sup>®</sup>) im therapeutischen Stufenschema könnte dazu führen, dass zukünftig mehr Patienten von maximaler inhalativer bronchienerweiternder 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.

### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

*Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.*

Zur Schätzung der aktuellen Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung Asthma in Deutschland wurde eine Analyse von Routinedaten Versicherter der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) durchgeführt [51]. Dabei werden auch die geschlechts- und altersspezifischen Verteilungen berücksichtigt [51]. Zusätzlich werden vergleichbare Zahlen öffentlich zugänglicher deutscher Quellen, beispielsweise des Robert Koch-Instituts (RKI), zur Plausibilisierung herangezogen.

#### **Schätzung von Prävalenz und Inzidenz des Asthmas anhand von GKV-Routinedaten**

Die 1-Jahres-Prävalenz und 1-Jahres-Inzidenz des Asthmas in der Gesamtbevölkerung betragen auf Grundlage der aktuellsten verfügbaren Daten aus dem Jahr 2018 insgesamt 5.349.120 [95 %-Konfidenzintervall, 95 %-KI: 5.328.408; 5.369.888] bzw. 532.357 [95 %-KI: 525.639; 539.140].

Unter Erwachsenen belaufen sich die 1-Jahres-Prävalenz und 1-Jahres-Inzidenz des Asthmas auf 4.687.484 [95 %-KI: 4.668.015; 4.707.011] bzw. 438.148 [95 %-KI: 432.051; 444.308] Patienten in Deutschland [51]. Methodik und Ergebnisse zu den Prävalenz- und Inzidenzdaten sind im Folgenden näher erläutert.

#### **Methodik**

##### *Datengrundlage*

Für die vorliegenden Daten wurde eine retrospektive Studie bzw. Analyse durchgeführt. Die Studie basiert auf Abrechnungsdaten der Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung Berlin (InGef). Die InGef Datenbank enthält Routinedaten von etwa acht Millionen Versicherten von ungefähr 60 verschiedenen Krankenkassen in Deutschland (113 Krankenkassen in Deutschland, Stand 2017 [52]). Sie weist eine gute externe Validität hinsichtlich der Morbidität, Mortalität und des Arzneimittelverbrauchs für Deutschland auf [53]. Aus diesem Datenpool wird eine in Bezug auf Alter und Geschlecht für die deutsche Gesamtbevölkerung repräsentative Stichprobe von ca. vier Millionen Versicherten extrahiert (InGef-Forschungsdatenbank). Die vier Millionen Versicherten repräsentieren etwa einen Anteil von 4,8 % der deutschen Gesamtbevölkerung und ca. 5,5 % der deutschen GKV-Versichertenpopulation [51]. Die Forschungsdatenbank beinhaltet anonymisierte Daten auf individueller Patientenebene sowie Daten verschiedener Sektoren im Gesundheitswesen, darunter

die der ambulanten und stationären Versorgung und des Arzneimittelsektors. Sie enthält unter anderem die folgenden Daten, auf welche für diese Studie zurückgegriffen wurde:

- Stammdaten: Der Datensatz enthält für jeden Versicherten demographische Merkmale wie z. B. Versicherungsbeginn und -ende, Alter und Geschlecht.
- Stationäre Versorgung: Diese Daten umfassen Informationen über Krankenhausaufenthalte, wie ICD-10-GM Codes als Haupt- und Nebendiagnose und den *Diagnosis Related Group* (DRG) Code. Der Datensatz beinhaltet außerdem die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus sowie alle durchgeführten Operationen und Prozeduren gemäß Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS).
- Arzneimittelsektor: Dieser Datensatz enthält alle verschriebenen Arzneimittel als Pharmazentralnummer (PZN, Packungsgröße) auf Basis des Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen Codes (ATC Codes).

#### *Auswahlkriterien*

Zur Identifikation von prävalenten Patienten mit Asthma im Jahr 2018 werden unter den Individuen der Analysetichprobe für das Jahr 2018 sämtliche Patienten ausgewählt, die mindestens eines der folgenden beiden Kriterien erfüllen:

- mindestens zwei ICD-10-GM Diagnosecodes für Asthma bronchiale im ambulanten Sektor (gesicherte Diagnose) im Zeitraum vom 01. Januar bis 31. Dezember 2018  
UND/ODER
- mindestens einen ICD-10-GM Diagnosecode für Asthma bronchiale im stationären Sektor (Haupt- oder Nebendiagnose) im Zeitraum vom 01. Januar bis 31. Dezember 2018.

Für die Selektion der im Jahr 2018 mit Asthma neuerkrankten Patienten (inzidente Patienten) wird ein diagnosefreier Vorbeobachtungszeitraum von einem Jahr gefordert. Folglich werden unter den im vorherigen Schritt ermittelten prävalenten Patienten alle Individuen identifiziert, die im Zeitraum vom 01. Januar bis zum 31. Dezember 2017 keinen dokumentierten ICD-10-GM Diagnosecode für Asthma bronchiale im stationären oder ambulanten Sektor aufweisen.

Unter der Definition von Asthma bronchiale werden die folgenden ICD-10-GM Codes zusammengefasst und im Rahmen der Analyse verwendet:

- J45.- Asthma bronchiale
- J45.0 Vorwiegend allergisches Asthma bronchiale
- J45.1 Nichtallergisches Asthma bronchiale
- J45.8 Mischformen des Asthma bronchiale
- J45.9 Asthma bronchiale, nicht näher bezeichnet
- J46 Status asthmaticus

Die Voraussetzung der Diagnosevalidierung im ambulanten Sektor durch eine zweite Diagnose minimiert das Risiko der Miterfassung von Patienten mit einer einmaligen Fehldiagnose und schließt folglich die Möglichkeit einer Überschätzung von Prävalenz bzw. Inzidenz weitestgehend aus. Im Gegensatz zum M2Q-Kriterium (Kodierung derselben Diagnose in zwei unterschiedlichen Quartalen) berücksichtigt die vorliegende Diagnosevalidierung auch eine zweite Diagnose im gleichen Quartal. Dieses Vorgehen ist dadurch begründet, dass die zweite Diagnose im gleichen Quartal höchstwahrscheinlich nicht durch den gleichen Arzt gestellt wird. Genau genommen handelt es sich bei den bestimmten Werten um die administrative Prävalenz und Inzidenz, da lediglich Patienten, die GKV-Leistungen in Anspruch genommen haben, in die Analyse eingehen. Im Weiteren wird jedoch vereinfacht lediglich von Prävalenz bzw. Inzidenz gesprochen.

### *Statistische Methoden*

Die zugrundeliegende Stichprobe der InGef-Forschungsdatenbank umfasste 3.714.332 Individuen, die im Zeitraum vom 01. Januar 2018 bis zum 31. Dezember 2018 durchgängig beobachtbar waren, in diesem Zeitraum geboren wurden oder im Zeitraum vom 01. Januar bis zum 31. Dezember 2018 verstarben. In dieser Stichprobe waren 543.823 im Alter von 0 bis 17 Jahren, 878.188 im Alter von 18 bis 39 Jahren, 1.371.515 im Alter von 40 bis 64 Jahren und 920.806 Individuen im Alter von  $\geq 65$  Jahren.

Die jeweilige Patientenzahl pro 100.000 Individuen wurde mit folgender Formel berechnet:

$$\frac{\text{Anzahl identifizierter Patienten}}{\text{Analysestichprobe 2018}} \times 100.000$$

Zudem wurden die zentralen Ergebnisse auf die deutsche Gesamtbevölkerung hochgerechnet sowie deren 95 %-KI angegeben. Im Jahr 2018 lebten laut Statistischem Bundesamt insgesamt 83.019.213 Einwohner in Deutschland (Bevölkerungsstand 31. Dezember 2018) [54]. Zur Hochrechnung der Patientenzahlen auf die deutsche Gesamtbevölkerung wurde folgende Formel verwendet:

$$\frac{\text{Anzahl identifizierter Patienten}}{\text{Analysestichprobe 2018 (3.714.332)}} \times \text{Deutsche Gesamtbevölkerung am 31.12.2018}$$

Da es sich bei der InGef-Forschungsdatenbank um eine in Bezug auf Alter und Geschlecht für die deutsche Gesamtbevölkerung repräsentative Stichprobe handelt [51], wird keine weitere nachträgliche Adjustierung hinsichtlich Alter und Geschlecht durchgeführt.

Die Berechnung der Spannweiten erfolgte nach dem Clopper-Pearson-Intervall [55]. Die Clopper-Pearson-Methode basiert auf einer exakten binomialen Verteilung und gilt als sehr konservativ bezüglich des berechneten Konfidenzintervalls. Alle Berechnungen wurden mit Microsoft Excel 2013 durchgeführt und basieren auf nicht gerundeten Werten.

## ***Ergebnisse***

### *Prävalenz des Asthmas in Deutschland im Jahr 2018*

In der Forschungsdatenbank werden für das Jahr 2018 insgesamt 239.323 prävalente Patienten mit Asthma identifiziert; dies entspricht einem Anteil von 6.443 Patienten pro 100.000 Individuen. Unter Erwachsenen beträgt die 12-Monatsprävalenz in der Forschungsdatenbank 209.721 Patienten bzw. der Anteil 6.615 Patienten pro 100.000 Individuen (Tabelle 3-5).

### Alters- und Geschlechterverteilung der Prävalenz

In der Gesamtbevölkerung zeigt die Alters- und Geschlechterverteilung einen leicht höheren Anteil an weiblichen Patienten (55,60 % der prävalenten Patienten waren weiblich, 44,40 % männlich) (siehe Tabelle 3-5). Die Altersgruppe der 40- bis 64-jährigen ist sowohl unter den weiblichen als auch unter den männlichen Patienten am häufigsten vertreten. Dennoch zeigt die Altersverteilung geschlechterspezifische Unterschiede. Unter den Erwachsenen, die einen Anteil von 87,6 % ausmachen, waren 58 % weiblich und 42 % männlich, während in der Altersverteilung der Prävalenz unter Jugendlichen die weiblichen Patienten überwiegen. Es findet sich unter den weiblichen Patienten mit 31,29 % ein höherer Anteil an  $\geq 65$ -Jährigen.

In der Gesamtbetrachtung zeigt sich in den Daten der InGef-Forschungsdatenbank eine mit dem Alter zunehmende Prävalenz, die ab einem Alter von  $\geq 65$  Jahren schließlich wieder abfällt (siehe Tabelle 3-5).

In den einschlägigen Leitlinien ist kein altersbezogener Therapieunterschied für Erwachsene sowie keine geschlechtsspezifische Therapie vorgesehen [1, 2]. Auf die alters- oder geschlechtsspezifischen Unterschiede der Prävalenz wird daher im Folgenden nicht weiter eingegangen.

### Hochrechnung der Prävalenz auf die deutsche Gesamtbevölkerung

Die Hochrechnung der Prävalenz für das Jahr 2018 erfolgt für die deutsche Gesamtbevölkerung, welche am 31. Dezember 2018 83.019.213 Einwohner zählte [54]. Die zugrundeliegende Stichprobe der InGef-Forschungsdatenbank umfasst 3.714.332 Individuen. Demnach werden insgesamt 5.349.120 [95 %-KI: 5.328.408; 5.369.888] Patienten sowie 4.687.484 [95 %-KI: 4.668.015; 4.707.011] erwachsene Patienten mit Asthma in Deutschland für das Jahr 2018 geschätzt (siehe Tabelle 3-5).

Tabelle 3-5: Prävalente Patienten in der InGef-Forschungsdatenbank und in der deutschen Gesamtbevölkerung 2018

Altersgruppe	InGef-Forschungsdatenbank		Pro 100.000 <sup>1</sup>	Deutsche Gesamtbevölkerung	
	n	%		n	95 %-KI
<b>0–17 Jahre</b>	29.602	12,37	5.443	661.636	654.149; 669.186
Weiblich	11.347	8,53			
Männlich	18.255	17,18			
<b>18–39 Jahre</b>	47.566	19,88	5.416	1.063.150	1.053.677; 1.072.686
Weiblich	24.957	18,76			
Männlich	22.609	21,28			
<b>40–64 Jahre</b>	96.713	40,41	7.052	2.161.637	2.148.211; 2.175.124
Weiblich	55.118	41,42			
Männlich	41.595	39,14			
<b>≥ 65 Jahre</b>	65.442	27,34	7.107	1.462.697	1.451.610; 1.473.847
Weiblich	41.636	31,29			
Männlich	23.806	22,40			
<b>Gesamt ≥ 18 Jahre</b>	209.721	87,63	6.615	4.687.484	4.668.015; 4.707.011
Weiblich	121.711	91,47			
Männlich	88.010	82,82			
<b>Gesamt</b>	239.323	100,00	6.443	5.349.120	5.328.408; 5.369.888
Weiblich	133.058	100,00			
Männlich	106.265	100,00			

Quelle: [51, 56]

<sup>1</sup>) Berechnet auf die jeweilige Altersgruppe in der Analysestichprobe.

Die Extrapolation auf die deutsche Gesamtbevölkerung erfolgte gemäß folgender Formel:

$$\frac{\text{Anzahl identifizierter Patienten}}{3.714.332} \times 83.019.213$$

Die Berechnung der 95 %-KI erfolgte nach dem Clopper-Pearson-Intervall. Quelle zur Größe der deutschen Gesamtbevölkerung: Statistisches Bundesamt [54]

InGef: Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin, 95 %-KI: 95 %-Konfidenzintervall

Zusammenfassend beträgt die Prävalenzrate aller Patienten mit Asthma in Deutschland auf dieser Datengrundlage 6,4 % (bzw. 6.443 Patienten pro 100.000 Individuen) und 6,6 % (bzw. 6.615 Patienten pro 100.000 Individuen) für erwachsene Patienten (siehe Tabelle 3-5).

*Inzidenz des Asthmas in Deutschland im Jahr 2018*

Im Zeitraum vom 01. Januar bis zum 31. Dezember 2018 werden in der InGef-Forschungsdatenbank insgesamt 23.818 neuerkrankte Patienten mit Asthma identifiziert, welche die Voraussetzung eines einjährigen diagnosefreien Vorbeobachtungszeitraums vom 01. Januar bis zum 31. Dezember 2017 erfüllen; auf Grundlage dessen wird eine Inzidenzrate von 641 Patienten pro 100.000 Individuen berechnet. Unter Erwachsenen beträgt die Inzidenz in der Forschungsdatenbank 19.603 Patienten bzw. der Anteil 618 Patienten pro 100.000 Individuen (siehe Tabelle 3-6).

Alters- und Geschlechterverteilung der Inzidenz

Die Alters- und Geschlechterverteilung der inzidenten Patienten gleicht im Wesentlichen derjenigen der prävalenten Patienten. Mit einem Anteil von 53,7 % weiblichen gegenüber von 46,3 % männlichen Patienten zeigt sich, wie auch bei den prävalenten Patienten, ein etwas höherer Anteil an weiblichen Patienten in der untersuchten Studienpopulation. Außerdem ist auch unter den inzidenten Patienten die Altersgruppe der 40 bis 64-Jährigen am häufigsten vertreten.

Hochrechnung der Inzidenz auf die deutsche Gesamtbevölkerung

Hochgerechnet auf die deutsche Gesamtbevölkerung werden insgesamt 532.357 [95 %-KI: 525.639; 539.140] inzidente Patienten sowie 438.148 [95 %-KI: 432.051; 444.308] inzidente erwachsene Patienten mit Asthma in Deutschland für das Jahr 2018 geschätzt.

Tabelle 3-6: Inzidente Patienten in der InGef-Forschungsdatenbank und in der deutschen Gesamtbevölkerung 2018

Altersgruppe	InGef-Forschungsdatenbank		Pro 100.000 <sup>1</sup>	Deutsche Gesamtbevölkerung	
	n	%		n	95 %-KI
<b>0–17 Jahre</b>	4.215	17,70	775	94.210	91.388; 97.096
Weiblich	1.777	13,89			
Männlich	2.438	22,11			
<b>18–39 Jahre</b>	5.949	24,98	677	132.966	129.611; 136.386
Weiblich	3.120	24,40			
Männlich	2.829	25,65			
<b>40–64 Jahre</b>	8.593	36,08	627	192.063	188.027; 196.162
Weiblich	4.760	37,22			
Männlich	3.833	34,75			
<b>≥ 65 Jahre</b>	5.061	21,25	550	113.119	110.025; 116.277
Weiblich	3.132	24,49			
Männlich	1.929	17,49			

Altersgruppe	InGef-Forschungsdatenbank		Pro 100.000 <sup>1</sup>	Deutsche Gesamtbevölkerung	
	n	%	n	n	95 %-KI
<b>Gesamt ≥ 18 Jahre</b>	19.603	82,30	618	438.148	432.051; 444.308
<b>Weiblich</b>	11.012	86,11			
<b>Männlich</b>	8.591	77,89			
<b>Gesamt</b>	23.818	100,00	641	532.357	525.639; 539.140
<b>Weiblich</b>	12.789	100,00			
<b>Männlich</b>	11.029	100,00			

Quelle: [51, 56]

<sup>1</sup>) Berechnet auf die jeweilige Altersgruppe in der Analysestichprobe.

Die Extrapolation auf die deutsche Gesamtbevölkerung erfolgte gemäß folgender Formel:

$$\frac{\text{Anzahl identifizierter Patienten}}{3.714.332} \times 83.019.213$$

Die Berechnung der 95 %-KI erfolgte nach dem Clopper-Pearson-Intervall. Quelle zur Größe der deutschen Gesamtbevölkerung: Statistisches Bundesamt [54]

InGef: Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin, 95 %-KI: 95 %-Konfidenzintervall

## Einordnung der Ergebnisse

Die für das vorliegende Dossier ermittelte Prävalenzrate beträgt 6,4 %<sup>1</sup> für alle Altersstufen bzw. 6,6 % unter Erwachsenen<sup>2</sup>; die Inzidenzrate beträgt 0,6 %<sup>3</sup> für alle Altersstufen und ebenfalls 0,6 % unter Erwachsenen<sup>4</sup> [51]. In relevanten, aktuellen und öffentlich zugänglichen deutschen Quellen werden 1-Jahres-Prävalenzraten von Asthma bei erwachsenen Patienten von 5,0 bis 10,3 % [5, 57-60] berichtet – die im vorliegenden Dossier ermittelte Rate von 6,6 % liegt innerhalb dieser Spannweite (siehe Tabelle 3-7). Lediglich zwei der identifizierten Quellen enthalten Daten zu 1-Jahres-Inzidenzraten des Asthma in Deutschland; die berichteten Werte liegen bei 0,6 und 1,2 % [5, 58]. Die im vorliegenden Dossier ermittelte Rate von 0,6 % liegt ebenfalls im Bereich dieser Werte (siehe Tabelle 3-7). Die für den Vergleich herangezogenen Quellen sind in Tabelle 3-7 dargestellt. Bei Analysen, die in verschiedenen Jahren wiederholt wurden, wie beispielsweise die Studie „Gesundheit in Deutschland aktuell“ (GEDA) des RKI, wurden jeweils die aktuellsten Daten betrachtet. Im Einzelnen:

Bei den berichteten Daten des Bundesversicherungsamtes (BVA) handelt es sich um die Berechnungsergebnisse zur Festlegung der Krankheitsauswahl für den morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleich (Morbi-RSA) für das Ausgleichsjahr 2020. Es werden 4.200.465 ambulant-validierte Diagnosen (gesicherte Diagnose aus mindestens 2 Quartalen, M2Q-Krite-

<sup>1</sup> 6.443 Patienten pro 100.000 Individuen (siehe Tabelle 3-5) [51]

<sup>2</sup> 6.615 Patienten pro 100.000 Individuen (siehe Tabelle 3-5) [51]

<sup>3</sup> 641 Patienten pro 100.000 Individuen (siehe Tabelle 3-6) [51]

<sup>4</sup> 618 Patienten pro 100.000 Individuen (siehe Tabelle 3-6) [51]

rium) für das Referenzjahr 2017 berichtet [57]; unter der Annahme von 72.229.000 GKV-Versicherten im Jahr 2017 [61] berechnet sich hieraus eine Prävalenzrate des Asthmas in Deutschland im Jahr 2017 von 5,8 %<sup>5</sup>. In die Analyse gingen die ICD-10-GM Codes J45.0, J45.1, J45.8, J45.9 und J46 ein [62]; es handelt sich um eine Auswertung bezogen auf alle Altersgruppen [57].

Im Rahmen des durch das Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik (Zi) herausgegebenen sog. Versorgungsatlas werden bundesweite vertragsärztliche Abrechnungsdaten für die Jahre 2009 bis 2016 verwendet; im Folgenden werden lediglich die Daten des Jahres 2016 betrachtet. Es werden Patienten mit dem Diagnosecode J45.- unter Verwendung des M2Q-Kriteriums eingeschlossen. Hieraus ergibt sich eine Anzahl von 3.408.622 prävalenten erwachsenen Patienten mit Asthma im Jahr 2016 in der GKV. Unter Verwendung der Individuen, die mindestens einmal im Jahr 2016 eine vertragsärztliche Leistung in Anspruch genommen hat (58.246.299), ergibt sich eine Prävalenzrate von 5,9 % [5]. Weiterhin ermitteln die Autoren – wiederum unter Verwendung des M2Q-Kriteriums und der Gesamtheit aller erwachsener GKV-Versicherter – die kumulative Inzidenz der Jahre 2011 bis 2016 unter Erwachsenen; es ergibt sich eine Inzidenzrate von 5,5 je 1.000 Personenjahre bzw. 0,6 % [5].

In der im Rahmen des Nutzendossiers von Benralizumab veröffentlichten GKV-Routinedatenanalyse werden Daten der InGef-Forschungsdatenbank des Jahres 2015 ausgewertet. Unter Verwendung der Diagnosecodes J45.0, J45.1, J45.8, J45.9 und J46 werden 8.347.129 prävalente und 1.041.671 inzidente Patienten bzw. 6.944.393 prävalente und 850.713 inzidente Patienten unter Erwachsenen hochgerechnet auf die deutsche Gesamtbevölkerung berichtet. Hieraus ergeben sich Prävalenzraten von insgesamt 10,3 % bzw. 10,2 %<sup>6</sup> unter Erwachsenen und Inzidenzraten von insgesamt 1,3 % bzw. 1,2 %<sup>6</sup> unter Erwachsenen.

Bei der GEDA-Studie 2014/15 des RKI handelt es sich um eine Survey-Analyse, in deren Rahmen 24.016 Personen im Alter von  $\geq 18$  Jahren schriftlich oder über einen online ausgefüllten Fragebogen befragt wurden. Eine Frage lautete: „Hatten Sie in den letzten 12 Monaten eine der folgenden Krankheiten oder Beschwerden?“. In der nachgeschalteten Liste verschiedener Erkrankungen gab es die Möglichkeit, „Asthma, einschließlich allergisches Asthma“ auszuwählen. Das Vorliegen von Asthma in den letzten 12 Monaten wird von insgesamt 6,2 % der Erwachsenen berichtet [59].

Im Rahmen der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1, ebenfalls durch das RKI durchgeführt) wurden zwischen 2008 und 2011 mittels eines computergestützten ärztlichen Interviews 7.988 Personen im Alter von  $\geq 18$  Jahren zu verschiedenen ärztlichen Diagnosen befragt wurden; eine Validierung der Selbstangaben erfolgte unter anderem über ärztliche Befunde. Die in der Studie ermittelte Prävalenz liegt bei 5,0 % [60].

---

<sup>5</sup>  $4.200.465 / 72.229.000 \times 100 \%$ , eigene Berechnung.

<sup>6</sup> Eigene Berechnung, ausgehend von einer Anzahl von 68.085.517 Erwachsenen in Deutschland am 31.12.2014 [63].

Die für das vorliegende Dossier ermittelten Raten der 1-Jahres-Prävalenz unter Erwachsenen von 6,6 % bzw. Inzidenz von 0,6 % sind in guter Übereinstimmung mit den oben dargestellten, in bisherigen Studien ermittelten Werten, die sowohl auf Routinedaten, Survey-Daten als auch der Vollerhebung des BVA beruhen (Prävalenz: 5,0–10,2 %; Inzidenz: 0,6–1,2 %) (siehe Tabelle 3-7). Die Analyse, die im Rahmen des Dossiers zu Benralizumab durchgeführt wurde, bildet dabei mit 10,2 % bzw. 1,2 % sowohl für die Prävalenz als auch für die Inzidenz das obere Ende der Spannweite. Allerdings erfolgte in diesem Fall keine Diagnosevalidierung, beispielsweise durch eine zweite Diagnose; daher kann grundsätzlich nicht ausgeschlossen werden, dass Patienten mit einer einmaligen Fehldiagnose miterfasst werden und es folglich zu Überschätzungen kommt [64].

Die Analyse der Daten des BVA bildet für die Validierung der im vorliegenden Dossier durchgeführten Prävalenzberechnung die wichtigste Quelle. Die sich aus dem Vergleich der Daten ergebenden Abweichungen sind insgesamt gering. Sie könnten sich unter anderem dadurch erklären lassen, dass die Daten des BVA aus dem Jahr 2017 – und nicht aus dem Jahr 2018 wie die vorliegende Analyse – stammen. Weiterhin beziehen sich die Daten auf eine Population aus Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen. In dieser Population kommt auch die GKV-Routinedatenanalyse des vorliegenden Dossiers mit 6,4 % zu einer geringeren Prävalenz. Darüber hinaus kann sich die Abweichung durch die unterschiedliche Diagnosevalidierung im ambulanten Sektor und die Selektion der Patienten im stationären Sektor über einen stationären Diagnosecode (Haupt- oder Nebendiagnose) erklären lassen.

Tabelle 3-7: Berichtete Prävalenz- und Inzidenzraten des Asthmas bei Erwachsenen aus relevanten, aktuellen deutschen Quellen

Quelle	Bezugsjahr	1-Jahres-Prävalenz (%)	1-Jahres-Inzidenz (%)	Referenz
<u>Bundesversicherungsamt:</u> Berechnungsergebnisse zur Festlegung der Krankheitsauswahl für das Ausgleichsjahr 2020 (Morbi-RSA)	2017	5,8 <sup>1,2</sup>	-	[57]
<u>Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik:</u> Versorgungsatlas	2016	5,9	0,6 <sup>3</sup>	[5]
<u>GKV-Routinedatenanalyse im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens zu Benralizumab (D-341)</u>	2015	10,2	1,2	[58]
<u>Robert Koch-Institut:</u> Studie „Gesundheit in Deutschland aktuell“ (GEDA)	2014/15	6,2 [95 %-KI: 5,8; 6,7]	-	[59]
<u>Robert Koch-Institut:</u> Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1)	2008–2011	5,0 [95 %-KI: 4,4; 5,6]	-	[60]
<b>GKV-Routinedatenanalyse des vorliegenden Dossiers</b>	2018	6,6	0,6	[51]

<sup>1)</sup> Berichtet wird eine Prävalenz von 4.200.465 Patienten in Deutschland. Die angegebene Prävalenzrate ist unter der Annahme von 72.229.000 GKV-Versicherten im Jahr 2017 berechnet worden [61].

<sup>2)</sup> Rate bezogen auf alle Altersgruppen.

<sup>3)</sup> Berichtet als kumulative Inzidenz der Jahre 2011–2016: 5,5 pro 1000 Personenjahre [5].

Morbi-RSA: morbiditätsorientierter Risikostrukturausgleich, GKV: gesetzliche Krankenversicherung, KI: Konfidenzintervall

*Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.*

Analog zu dem oben beschriebenen Vorgehen für das Jahr 2018 (siehe Abschnitt „Methodik“, S. 31) wurde die Prävalenz- und Inzidenzbestimmung ebenfalls für die einzelnen Jahre 2014 bis 2017 durchgeführt, um die Trendanalyse der Prävalenz- und Inzidenzentwicklung bis 2024 auf Grundlage dieser Daten vornehmen zu können. Die zugrundeliegende Stichprobe der InGef-Forschungsdatenbank umfasste 3.657.189 Individuen im Jahr 2014, 3.707.341 Individuen im Jahr 2015, 3.685.311 Individuen im Jahr 2016 und 3.689.733 Individuen im Jahr 2018. Für die Prognose der Entwicklung in den Jahren 2019 bis 2024 erfolgte die Vorausberechnung mittels linearer Regression der hochgerechneten historischen Werte mit der Funktion „TREND“ in Microsoft Excel 2013.

### **Entwicklung der Prävalenz des Asthmas bis zum Jahr 2024**

Die Prävalenz in der InGef-Forschungsdatenbank zeigt einen Anstieg des Asthmas in der Gesamtbevölkerung zwischen den Jahren 2014 und 2018. Während im Jahr 2014 215.163 Patienten (entspricht 5.883 Patienten pro 100.000 Individuen) als prävalent identifiziert wurden, steigt diese Zahl im Jahr 2018 auf die bereits berichteten 239.323 (entspricht 6.443 Patienten pro 100.000 Individuen) Patienten an. Die lineare Fortschreibung bei konstant gehaltener Gesamtbevölkerung prognostiziert, dass sich der steigende Trend (139 Patienten pro 100.000 Individuen pro Jahr) auch in den folgenden Jahren fortsetzen und die Zahl prävalenter Patienten mit Asthma in der Datenbank auf 273.860 (7.291 Patienten pro 100.000 Individuen) im Jahr 2024, d. h. ca. 14 % mehr Patienten als noch in 2018, steigen wird.

Eine ansteigende Tendenz der Prävalenz des Asthmas zeigt sich auch in anderen Untersuchungen; so stieg beispielsweise die Anzahl der Patienten mit ambulant-validierten Diagnosen in den Daten des BVA (Krankheitsfestlegung, Morbi-RSA) von 3.358.576 im Jahr 2013 [65] auf die bereits berichteten 4.200.465 Diagnosen im Jahr 2017 [61]. Auch in der oben bereits erläuterten Analyse des Zi (Versorgungsatlas) wird ein Anstieg der Prävalenz des Asthmas unter Erwachsenen von 4,3 % im Jahr 2009 auf die bereits berichteten 5,9 % im Jahr 2016 in Deutschland berichtet [5]. Verschiedene Gründe für einen Anstieg der Prävalenz in den vergangenen Jahren bzw. einem erwarteten weiteren Anstieg bis zum Jahr 2024 werden diskutiert – u.a. die „Hygiene-Hypothese“, die besagt, dass das vermehrte Auftreten allergischer Erkrankungen wie Asthma mit einer erhöhten generellen Hygiene in der Gesellschaft korreliert [66]. Weitere Einflüsse könnten Ernährungsfaktoren (so stellt z. B. ein erhöhter *Body Mass Index* einen Risikofaktor für die Entwicklung von Asthma dar) oder Umweltfaktoren sein (verstärkte Luftverschmutzung, Pollenflug etc.) [67].

### **Entwicklung der Inzidenz des Asthmas bis zum Jahr 2024**

Insgesamt ist in den Analysejahren von 2014 bis 2018 ein uneinheitliches Bild hinsichtlich der Inzidenz in der Gesamtbevölkerung zu verzeichnen. Ein leichter Rückgang an neu erkrankten Patienten in der InGef-Forschungsdatenbank scheint jedoch zu bestehen. Während im Jahr 2014 noch 26.672 Patienten in der Gesamtbevölkerung (entspricht 729 Patienten pro 100.000 Individuen) als inzident identifiziert werden, betrug diese Zahl im Jahr 2017 22.663 Patienten (entspricht 614 Patienten pro 100.000 Individuen) und im Jahr 2018 schließlich die bereits berichteten 23.818 Patienten (entspricht 641 Patienten pro 100.000 Individuen). Zwischen 2014 und 2018 lässt sich in der InGef-Forschungsdatenbank damit ein Rückgang von ca. 12 % an inzidenten Patienten mit Asthma über die 4 Jahre beobachten. Eine lineare Fortschreibung dieser Daten prognostiziert, dass sich der leicht abnehmende Trend auch in den folgenden Jahren fortsetzen und folglich die Zahl an inzidenten Patienten mit Asthma auf 18.373 in der Datenbank (483 Patienten pro 100.000 Individuen) im Jahr 2024 sinken könnte.

Der zur Entwicklung der Prävalenz gegenläufige Trend bei der Entwicklung der Inzidenz in der Datenbank ist schwer zu erklären. Mögliche Gründe könnten in längeren Erkrankungsdauern liegen, welche einen isolierten Anstieg der Prävalenz bedingen könnten. Auch die methodische Unsicherheit einer Regressionsgeraden bei uneinheitlichen Inzidenzwerten kann angeführt

werden. Abschließend sei allerdings darauf hingewiesen, dass die Inzidenz zur Bestimmung der Zielpopulation von IND/GLY/MF nicht von Bedeutung ist (siehe Abschnitt 3.2.4).

Tabelle 3-8: Schätzung der voraussichtlichen Prävalenz- und Inzidenzentwicklung von Asthma in der deutschen Gesamtbevölkerung bis 2024

Jahr	Prävalenz bzw. Inzidenz in der InGef-Forschungsdatenbank	pro 100.000	Hochrechnung auf die deutsche Gesamtbevölkerung
<b>Prävalenz</b>			
<b>Anhand der Forschungsdatenbank bestimmte Werte</b>			
2014	215.163	5.883	4.777.086
2015	224.261	6.041	4.970.895
2016	230.364	6.251	5.158.321
2017	232.791	6.309	5.223.409
2018	239.323	6.443	5.349.120
<b>Vorausberechnete Werte</b>			
2019	245.435	6.601	5.514.786
2020	251.120	6.739	5.654.453
2021	256.805	6.877	5.794.120
2022	262.490	7.015	5.933.787
2023	268.175	7.153	6.073.454
2024	273.860	7.291	6.213.122
<b>Inzidenz</b>			
<b>Anhand der Forschungsdatenbank bestimmte Werte</b>			
2014	26.672	729	592.176
2015	24.802	669	549.753
2016	25.297	686	566.452
2017	22.663	614	508.525
2018	23.818	641	532.357
<b>Vorausberechnete Werte</b>			
2019	22.296	599	501.593
2020	21.512	575	485.506
2021	20.727	552	469.420
2022	19.942	529	453.333
2023	19.158	506	437.247
2024	18.373	483	421.160

Quelle: [51, 56]

InGef: Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden ([www.bundesgesundheitsministerium.de](http://www.bundesgesundheitsministerium.de)).

Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Patientengruppe	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
IND/GLY/MF	Erwachsene, deren Asthma nicht adäquat mit hochdosierten ICS und LABA kontrolliert ist und bei denen im Vorjahr eine oder mehrere Asthmaexazerbationen aufgetreten sind.	116.069 [95 %-KI: 112.935; 119.267]	101.755 [95 %-KI: 99.008; 104.559]
Quelle: [51, 56, 68] GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, IND/GLY/MF: Dreier-Kombination aus Indacaterolacetat, Glycopyrroniumbromid und Mometasonfuroat, ICS: inhalative Kortikosteroide ( <i>inhaled corticosteroids</i> ), LABA: langwirksame Beta-2-Agonisten ( <i>long-acting beta-2 agonists</i> ), 95 %-KI: 95 %-Konfidenzintervall			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

### **Vorbemerkung**

Für die Berechnung der Größe der Zielpopulation von IND/GLY/MF wird die InGef-Forschungsdatenbank herangezogen; den Ausgangspunkt der Herleitung bilden die prävalenten Patienten mit Asthma des Jahres 2018 (siehe Abschnitt „Methodik“, S. 31 und „Prävalenz des Asthmas in Deutschland im Jahr 2018“, S. 34) [51]. Dieses grundsätzliche Vorgehen ist für chronische Erkrankungen angemessen und wurde durch den G-BA in den bisherigen Nutzenbewertungsverfahren in der Indikation als geeignet angesehen [69-71]. Aus den prävalenten Patienten werden durch geeignete Auswahlkriterien in mehreren Schritten diejenigen Patienten in der InGef-Forschungsdatenbank ermittelt, die laut Anwendungsgebiet für eine Behandlung mit IND/GLY/MF infrage kommen. Zur Plausibilisierung der Herleitung werden im Anschluss vergleichbare Zahlen weiterer Quellen herangezogen.

### **Bestimmung der Zielpopulation von IND/GLY/MF anhand von GKV-Routinedaten**

Die Zielpopulation von IND/GLY/MF in Deutschland, erwachsene Patienten mit Asthma bronchiale, das bei hochdosierter ICS und LABA-Therapie nicht adäquat kontrolliert ist (entsprechend Therapiestufen 4/5 der NVL 2018 [1]) und bei denen im Vorjahr eine oder mehrere Asthmaexazerbationen aufgetreten sind, umfasst insgesamt 101.755 [95 %-KI: 99.008; 104.559] GKV-Patienten [51].

Methodik und Ergebnisse zur Größe der Zielpopulation von IND/GLY/MF sind im Folgenden näher erläutert.

### **Methodik**

Diejenigen methodischen Aspekte, die bereits im Abschnitt zur Methodik der Schätzung der Prävalenz des Asthmas in Deutschland behandelt wurden (S. 31), werden in diesem Abschnitt nicht erneut dargestellt.

### *Auswahlkriterien für die Zielpopulation von IND/GLY/MF*

Laut Fachinformation von Enerzair<sup>®</sup> Breezhaler<sup>®</sup> ist IND/GLY/MF zur Erhaltungstherapie des Asthmas bei Erwachsenen, deren Asthma nicht ausreichend mit hochdosierten inhalativen Kortikosteroiden und langwirksamen Beta-2-Agonisten kontrolliert ist und bei denen im Vorjahr eine oder mehrere Asthma-Exazerbationen aufgetreten sind, angezeigt [43].

Es handelt sich also um eine Therapie für:

- erwachsene Patienten (1),
- Patienten, die mit hochdosierten ICS und LABA behandelt werden ( $\cong$  Therapien der Stufe 4 des medikamentösen Stufenschemas laut NVL 2018 und GINA 4/5 Kriterien) (2, 3),  
und
- Patienten, deren Asthma trotz dieser Behandlung nicht adäquat kontrolliert ist (4)  
und
- bei denen im Vorjahr eine oder mehrere Asthma-Exazerbationen aufgetreten sind (5).

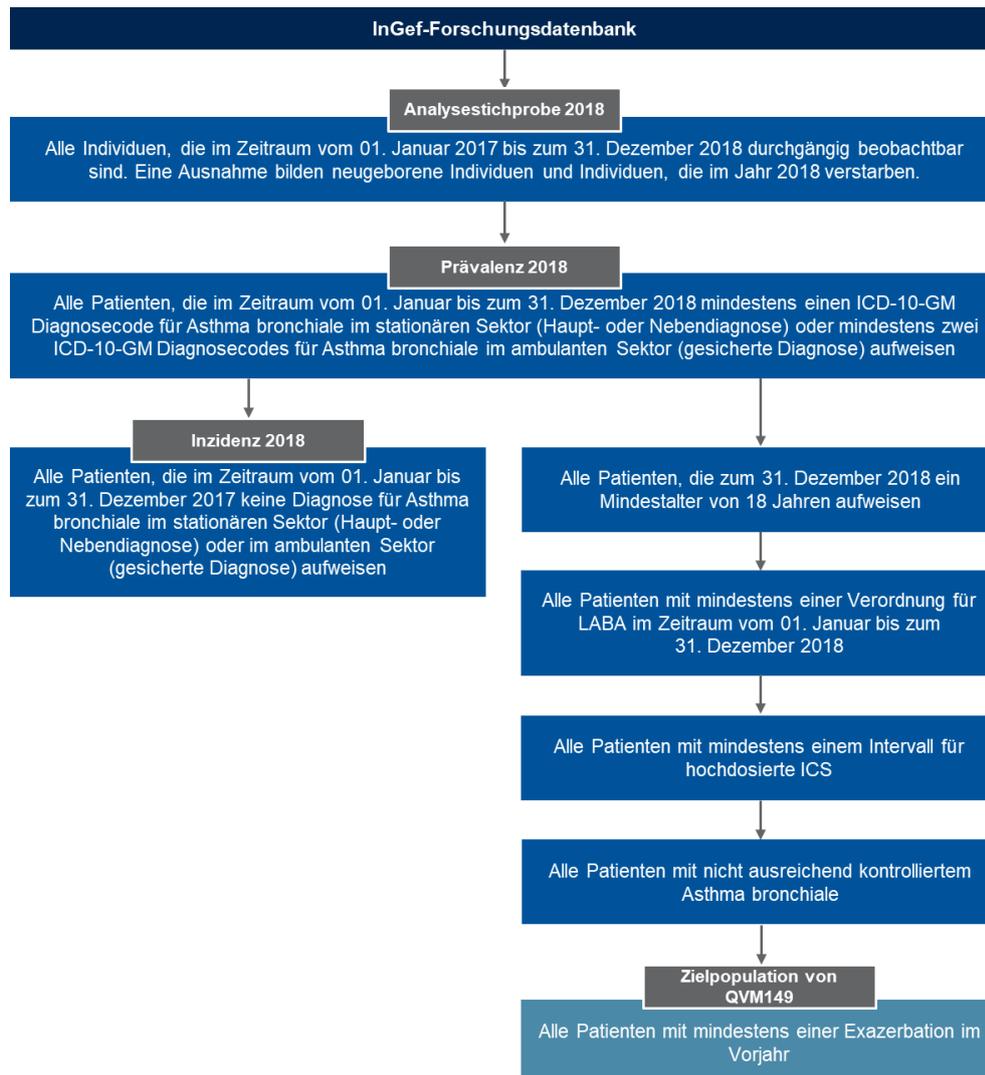


Abbildung 3-3: Flussdiagramm zur Auswahl der Zielpopulation von IND/GLY/MF

QVM149: IND/GLY/MF, ICD10-GM: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (*international classification of diseases, German modification*), ICS: Inhalative Kortikosteroide (*inhaled corticosteroids*), IND/GLY/MF: Dreier-Kombination aus Indacaterolacetat, Glycopyrroniumbromid und Mometasonfuroat, InGef: Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin, LABA: Langwirksame Beta-2-Agonisten (*long-acting beta-2 agonists*)

Die Ziffern 1–5 beziehen sich auf die im Folgenden erläuterten Selektionsschritte (siehe auch Abbildung 3-3):

#### Selektionsschritt 1:

Ausgehend von den im Jahr 2018 als prävalent identifizierten Patienten werden in einem ersten Schritt sämtliche Patienten ausgewählt, die zum 31. Dezember 2018 ein Mindestalter von 18 Jahren aufwiesen.

Selektionsschritt 2:

In einem nächsten Schritt werden alle Patienten mit mindestens einem dokumentierten ATC Code für LABA oder der Fixkombination LABA/ICS (siehe Anhang in: [51], Abschnitt LABA und Fixkombinationen LABA/ICS) im Zeitraum vom 01. Januar bis zum 31. Dezember 2018 eingeschlossen.

Selektionsschritt 3:

Weiterhin müssen die Patienten die Forderung nach mindestens einem Intervall hochdosierten ICS zwischen zwei dokumentierten ICS-Verschreibungen (inklusive der Fixkombination LABA/ICS) erfüllen. Hierzu werden die Intervalle zwischen zwei ICS-Verschreibungen in patientenindividuellen Zeiträumen betrachtet. Sofern verfügbar, gilt die letzte ICS-Verschreibung im Jahr 2017 als Beginn des Zeitraums. Wurde im Jahr 2017 dagegen keine ICS-Verschreibung dokumentiert, markiert die erste ICS-Verschreibung im Jahr 2018 den Beginn des Zeitraums. Die erste ICS-Verschreibung im Jahr 2019 kennzeichnet schließlich das Ende des betrachteten Zeitraums. Ist im Jahr 2019 keine ICS-Verschreibung verfügbar, endet der Zeitraum hingegen mit der letzten ICS-Verschreibung im Jahr 2018. Patienten werden eingeschlossen, wenn sie innerhalb des individuell betrachteten Zeitraums mindestens ein Intervall zwischen zwei ICS-Verschreibungen aufweisen, in dem die durchschnittliche Tagesdosis den Schwellenwert für hochdosierte ICS der NVL 2018 überschreitet (siehe Anhang 2 in: [51]) [1]. Die durchschnittliche ICS-Tagesdosis wird für alle ermittelten Intervalle berechnet. Ein Intervall zwischen zwei Verordnungen eines beliebigen ICS-Typs bezieht sich auf den ersten verordneten ICS-Typ im jeweiligen Intervall. Die durchschnittliche Tagesdosis eines ICS-Intervalls wird berechnet, indem die Wirkstoffmenge der Packung der ersten Verschreibung durch die Summe der Tage dieses Intervalls dividiert wird:

$$\text{Durchschnittliche Tagesdosis} = \frac{\text{mg der ersten Verordnung}}{\text{Summe an Tagen des Intervalls}}$$

Die Wirkstoffmengen pro Packung der ICS-Verschreibungen wurden auf PZN-Ebene analysiert (siehe Anhang 3 in: [51]).

Selektionsschritt 4:

In einem weiteren Schritt werden alle Patienten mit nicht adäquat kontrolliertem Asthma – dies beinhaltet teilweise kontrolliertes und unkontrolliertes Asthma – ausgewählt. Der zu diesem Zweck verwendete Ansatz beruht auf den Kriterien einer Therapieanpassung nach Asthmakontrollgrad gemäß der NVL 2018 [1], Kriterien für eine behandlungsbedürftige Exazerbation und einem häufigen Notfallmedikationsgebrauch. Demzufolge werden alle Patienten identifiziert, die im Zeitraum vom 01. Januar bis zum 31. Dezember 2018 entweder mindestens eine behandlungsbedürftige Exazerbation, eine Behandlungsintensivierung oder eine durchschnittliche Tagesdosis von SABA  $\geq 450$  DDD pro Jahr aufweisen (DDD: definierte Tagesdosis, *defined daily dose*). In einer Querschnittsstudie konnte gezeigt werden, dass jene Patienten, die SABA mit einer Dosis von  $\geq 450$  DDD pro Jahr verwendeten, alle unkontrolliert waren [72]. Patienten müssen lediglich eines der hierfür definierten Aufgreifkriterien erfüllen, damit die Asthmaerkrankung als nicht adäquat kontrolliert identifiziert wurde und die jeweiligen Patienten somit

in die Zielpopulation aufgenommen werden. Eine Spezifizierung der einzelnen Kriterien ist den Textabschnitten der nachfolgenden Auflistung zu entnehmen:

1. Patienten mit einer Exazerbation im Jahr 2018 werden wie folgt identifiziert:
  - Mindestens eine Verschreibung von OCS im Zeitraum vom 01. Januar 2018 bis zum 31. Dezember 2018 (siehe Anhang 1 in [51], Abschnitt OCS)ODER
  - Mindestens einen Krankenhausaufenthalt mit Asthma bronchiale als Hauptdiagnose (unter den Entlassungsdiagnosen) im Zeitraum vom 01. Januar 2018 bis zum 31. Dezember 2018ODER
  - Mindestens einen Besuch in der Notfallambulanz (EBM Code 01210, 01212, 01214, 01216, 01218, EBM: einheitlicher Bewertungsmaßstab [73]) in Kombination mit einer Asthmdiagnose im selben Quartal
  
2. Patienten mit einer Behandlungsintensivierung werden wie folgt identifiziert:
  - Mindestens eine Verschreibung von LAMA im Zeitraum vom 01. Januar 2018 bis zum 31. Dezember 2018 (siehe Anhang 1 in: [51], Abschnitt LAMA) und keine Verschreibung von LAMA im Zeitraum vom 01. Januar 2017 bis zum 31. Dezember 2017ODER
  - Mindestens eine Verschreibung von Leukotrienantagonisten (LTRA) im Zeitraum vom 01. Januar 2018 bis zum 31. Dezember 2018 (siehe Anhang 1 in: [51], Abschnitt LTRA) und keine Verschreibung von LTRA im Zeitraum vom 01. Januar 2017 bis zum 31. Dezember 2017ODER
  - Mindestens eine Verschreibung von Theophyllin im Zeitraum vom 01. Januar 2018 bis zum 31. Dezember 2018 (siehe Anhang 1 in: [51], Abschnitt Theophyllin) und keine Verschreibung von Theophyllin im Zeitraum vom 01. Januar 2017 bis zum 31. Dezember 2017ODER
  - Mindestens eine Verschreibung von Biologika (Omalizumab, Mepolizumab, Reslizumab) im Zeitraum vom 01. Januar 2018 bis zum 31. Dezember 2018 (siehe Anhang 1 in [51], Abschnitt Biologika) und keine Verschreibung von Biologika im Zeitraum vom 01. Januar 2017 bis zum 31. Dezember 2017ODER
  - Mindestens eine Erhöhung der ICS-Dosierung, d. h. Patienten, deren erstes Intervall der ICS-Medikation im Jahr 2018 eine niedrigere Dosierung aufweist als nachfolgende ICS-Intervalle im Jahr 2018

3. Patienten mit einer SABA-Medikation über dem Schwellenwert in 2018 werden wie folgt identifiziert:
- Mindestens einen ATC Code für SABA im Zeitraum vom 01. Januar 2017 bis zum 31. Dezember 2017 und mindestens einen ATC Code für SABA im Zeitraum vom 01. Januar 2019 bis zum 31. Dezember 2019. Patienten werden eingeschlossen, wenn die berechneten DDD für 2018 den Schwellenwert von SABA  $\geq 450$  DDD pro Jahr überschreiten. In einer Querschnittsstudie konnte gezeigt werden, dass jene Patienten, die SABA mit einer Dosis von  $\geq 450$  DDD pro Jahr verwendeten, alle unkontrolliert waren [72]. Bei der Berechnung der SABA-Verschreibung für den Zeitraum vom 01. Januar 2018 bis zum 31. Dezember 2018 werden auch anteilig Tage aus den Jahren 2017 und 2019 miteinbezogen. Für 2017 werden die DDD der ersten Verschreibung des ersten Intervalls (beginnend mit der letzten SABA-Verschreibung im Jahr 2017 bis zur nächsten Verschreibung) und für 2019 die DDD der ersten Verschreibung des letzten Intervalls (beginnend mit der letzten SABA-Verschreibung im Jahr 2018 bis zur ersten Verschreibung im Jahr 2019) miteinbezogen. Die DDD der Packungen der SABA-Verschreibungen werden auf Ebene der PZN analysiert (Anhang 4 in: [51]).

#### Selektionsschritt 5:

In einem letzten Schritt werden alle Patienten mit mindestens einer Exazerbation im Vorjahr ausgewählt. Demzufolge werden alle Patienten identifiziert, die im Zeitraum vom 01. Januar bis zum 31. Dezember 2017 mindestens eine Asthmaexazerbation aufwiesen.

Patienten mit einer Asthmaexazerbation werden wie folgt identifiziert:

- Mindestens eine Verschreibung von OCS im Vorjahr, d. h. 2017, und keine in 2016  
ODER
- Mindestens einen Krankenhausaufenthalt mit Asthma bronchiale als Hauptdiagnose (unter den Entlassungsdiagnosen) im Vorjahr, d. h. 2017,  
ODER
- Mindestens einen Besuch in der Notfallambulanz (EBM Code 01210, 01212, 01214, 01216, 01218) im Vorjahr, d. h. 2017, in Kombination mit einer Asthmadignose im selben Quartal

#### *Hochrechnung auf die deutsche GKV-Versichertenpopulation*

Die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wird zunächst analog zum oben beschriebenen Vorgehen auf die deutsche Gesamtbevölkerung hochgerechnet und anschließend auf die GKV-Versichertenpopulation eingeschränkt.

Im Jahr 2018 waren gemäß den Angaben des Bundesministeriums für Gesundheit insgesamt 72.781.000 Menschen in der GKV versichert [61]. Ausgehend von den insgesamt 83.019.213 Einwohnern in Deutschland (Bevölkerungsstand 31. Dezember 2018) [54] ergibt sich folgende Berechnung für den Anteil der GKV-Versicherten an der deutschen Gesamtbevölkerung:

$$\frac{\text{Anzahl GKV-Versicherte 2018}}{\text{Deutsche Gesamtbevölkerung am 31.12.2018}} = \frac{72.781.000}{83.019.213} \approx 0,8767$$

Entsprechend erfolgt die Einschränkung auf die GKV-Versichertenpopulation durch Multiplikation der hochgerechneten Ergebnisse für die deutsche Gesamtbevölkerung mit dem Faktor 0,8767 für das Jahr 2018.

### **Ergebnisse**

Die Ergebnisse der schrittweisen Selektion der Zielpopulation von IND/GLY/MF in der InGef-Forschungsdatenbank gemäß der genannten Selektionsschritte 1 bis 5 sind in Tabelle 3-10 dargestellt [51]. Unter den 239.323 identifizierten prävalenten Patienten in 2018 werden zunächst 209.721 Patienten ermittelt, die mindestens 18 Jahre alt sind **(1)**. Darunter befinden sich ferner 88.558 Patienten mit mindestens einer im Zeitraum vom 01. Januar bis zum 31. Dezember 2018 dokumentierten Verordnung für LABA **(2)**. Von den Patienten mit LABA Verordnungen werden des Weiteren 27.055 Patienten mit hochdosierten ICS therapiert **(3)**. Von diesen erfüllen 15.060 der so therapierten Patienten mindestens eines der Kriterien für unkontrolliertes oder nur teilweise kontrolliertes Asthma **(4)**. 5.193 dieser Patienten hatten eine Exazerbation im Vorjahr ( $\cong$  164 Patienten pro 100.000 Individuen) und bilden damit die Zielpopulation von IND/GLY/MF. Die Zielpopulation umfasst somit in etwa 2,5 % aller erwachsenen Patienten mit Asthma (5.193 von 209.271 erwachsenen Patienten mit Asthma in der InGef-Forschungsdatenbank, siehe Tabelle 3-10).

Tabelle 3-10: Schrittweise Selektion der Zielpopulation von IND/GLY/MF

Selektionsschritt	InGef-Forschungs-	Pro 100.000 <sup>1</sup>
	datenbank	n
	n	n
<b>Ausgangspunkt:</b> 1-Jahres-Prävalenz von Asthma in Deutschland (2018)	239.323	6.443
<b>Selektionsschritt 1:</b> Erwachsene Patienten	209.721	6.615
<b>Selektionsschritt 2:</b> Verordnung für LABA	88.558	2.793
<b>Selektionsschritt 3:</b> Verordnung für hochdosierte ICS	27.055	853
<b>Selektionsschritt 4:</b> Fehlende Asthmakontrolle <sup>2</sup>	15.060	475
Exazerbation		
OCS-Verschreibung	9.193	290
Krankenhausaufenthalt	491	15
Notfallambulanz	5.478	173

Selektionsschritt	InGef-Forschungsdatenbank	Pro 100.000 <sup>1</sup>
	n	n
Behandlungsintensivierung		
LAMA	1.350	43
LTRA	927	29
Theophyllin	203	6
Biologika	98	3
OCS (kein OCS in 2017)	4.213	133
Erhöhung ICS	2.883	91
SABA-Medikation		
SABA DDD > 450	1.287	41
<b>Selektionsschritt 5 (Zielpopulation):</b>		
Alle Patienten mit mindestens einer Exazerbation im Vorjahr <sup>2</sup>	5.193	164
OCS Verschreibung in 2017 und keine in 2016	2.433	77
Krankenhausaufenthalt in 2017	302	10
Notfallambulanz in 2017	3.190	101

Quelle: [51, 56]

<sup>1</sup>) Berechnet auf die jeweilige Altersgruppe in der Analysestichprobe (d. h. alle Altersgruppen bei „Ausgangspunkt“,  $\geq 18$  Jahre ab „Selektionsschritt 1“).

<sup>2</sup>) Ein Patient konnte mehrere Kriterien einer fehlenden Asthmakontrolle bzw. mehrere Kriterien zur Bestimmung von Exazerbationen im Vorjahr erfüllen, daher addieren sich die Zahlen nicht auf insgesamt 15.060 bzw. 5.193 Individuen, sondern überschreiten diese Anzahl.

InGef: Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin, LABA: langwirksame Beta-2-Agonisten (*long-acting beta-2 agonists*), ICS: inhalative Kortikosteroide (*inhaled corticosteroids*), OCS: orale Kortikosteroide (*oral corticosteroids*), LAMA: langwirksame Muskarinrezeptorantagonisten (*long-acting muscarinic antagonists*), LTRA: Leukotrienrezeptorantagonisten, LABA: langwirksame Beta-2-Agonisten (*long-acting beta-2 agonists*), SABA: kurzwirksame Beta-2-Agonisten (*short-acting beta-2 agonists*), DDD: definierte Tagesdosis (*defined daily dose*)

Die aus der Analyse der InGef-Forschungsdatenbank gewonnenen Ergebnisse zur Anzahl an Patienten in der Zielpopulation von IND/GLY/MF werden auf die deutsche Gesamtbevölkerung hochgerechnet. Die Berechnung der Spannweiten der Hochrechnung auf die Gesamtbevölkerung erfolgt nach dem Clopper-Pearson-Intervall [55]. Der zugrundeliegende deutsche Bevölkerungsstand beträgt 83.019.213 Personen (31. Dezember 2018) [54]. Die Stichprobe der InGef-Forschungsdatenbank, welche der Analyse zugrunde liegt, umfasst 3.714.332 Versicherte. So werden für das Jahr 2018 insgesamt 116.069 [95 %-KI: 112.935; 119.267] Patienten in der Zielpopulation von IND/GLY/MF in der deutschen Bevölkerung geschätzt [51] (siehe Tabelle 3-9 und Tabelle 3-11).

Weiterhin wird die Zielpopulation von IND/GLY/MF auf die Population der deutschen GKV-Versicherten hochgerechnet, wobei den Berechnungen eine Anzahl von 72.781.000 GKV-Versicherten am 31. Dezember 2018 zugrunde gelegt wird [61] und die Spannweiten ebenfalls nach dem Clopper-Pearson-Intervall berechnet werden [55]. Der Hochrechnung zufolge werden für das Jahr 2018 101.755 [95 %-KI: 99.008; 104.559] Patienten der Zielpopulation von IND/GLY/MF bezogen auf die deutsche GKV-Bevölkerung geschätzt [51] (siehe Tabelle 3-9 und Tabelle 3-11).

Tabelle 3-11: Hochrechnung der Patienten in der Zielpopulation auf die deutsche Gesamtbevölkerung und die deutsche GKV-Versichertenpopulation

Population <sup>1</sup>	Größe der Zielpopulation
<b>InGef-Forschungsdatenbank (3.714.332 Versicherte)</b>	
n	5.193
Pro 100.000 <sup>2</sup>	164
<b>Deutsche Gesamtbevölkerung (83.019.213 Personen)</b>	
n	116.069
95 %-KI	112.935; 119.267
<b>Deutsche GKV-Versichertenpopulation (72.781.000 Versicherte)</b>	
n	101.755
95 %-KI	99.008; 104.559

Quelle: [51, 56, 68]

<sup>1</sup>) Erwachsene Patienten mit hochdosierten ICS und LABA und fehlender Asthmakontrolle bei denen im Vorjahr eine oder mehrere Asthmaexazerbationen aufgetreten sind.

<sup>2</sup>) Berechnet auf die mindestens 18jährigen Patienten in der Analysestichprobe.

InGef: Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin, LABA: langwirksame Beta-2-Agonisten (*long-acting beta-2 agonists*), ICS: inhalative Kortikosteroide (*inhaled corticosteroids*), 95 %-KI: 95 %-Konfidenzintervall

### Einordnung der Ergebnisse

In der vorliegenden Analyse der GKV-Routinedaten (siehe Tabelle 3-10, [51]) wird gezeigt, dass etwa 12,9 %<sup>7</sup> der mit Asthma diagnostizierten erwachsenen Patienten hochdosierte ICS und LABA erhalten; von diesen leiden 55,6 %<sup>8</sup> der Patienten unter einem nicht adäquat kontrolliertem Asthma und bei 34,5 %<sup>9</sup> dieser Patienten ist bereits mindestens eine Exazerbation im Vorjahr aufgetreten. Insgesamt beträgt der Anteil der Zielpopulation von IND/GLY/MF an der Gesamtheit der diagnostizierten erwachsenen Patienten 2,5 %<sup>10</sup>.

<sup>7</sup> 27.055 von 209.721 Individuen (siehe Tabelle 3-10) [51]

<sup>8</sup> 15.060 von 27.055 Individuen (siehe Tabelle 3-10) [51]

<sup>9</sup> 5.193 von 15.060 Individuen (siehe Tabelle 3-10) [51]

<sup>10</sup> 5.193 von 209.721 Individuen (siehe Tabelle 3-10) [51]

Um einen Vergleich dieser GKV-Routinedatenerhebung mit anderen Quellen zu ermöglichen ist noch der Anteil der Patienten, die hochdosiertes ICS und LABA erhalten und nicht adäquat kontrolliert sind, mit 7,2 %<sup>11</sup> zu verzeichnen. Der Vergleich mit entsprechenden Angaben bisheriger epidemiologischer Untersuchungen ergibt, dass sich die im Rahmen dieses Dossiers ermittelten Anteile in einem plausiblen Rahmen bewegen, obwohl sich die meisten identifizierten Publikationen abweichend vom Anwendungsgebiet von IND/GLY/MF auf Patienten mit mittel- bis hochdosierten ICS und LABA beziehen (siehe Tabelle 3-12); im Einzelnen:

In der im Rahmen des Nutzendossiers von Benralizumab veröffentlichte GKV-Routinedatenanalyse des Jahres 2015 wird berichtet, dass 17,9 %<sup>12</sup> der diagnostizierten erwachsenen Patienten mittel- bis hochdosierte ICS und LABA erhalten [58]; aufgrund einer möglicherweise überschätzten Gesamtheit der prävalenten Patienten mit Asthma in dieser Studie (siehe Abschnitt 3.2.1, Abschnitt „Einordnung der Ergebnisse“), ist eine leichte Unterschätzung des Anteils der Patienten mit mittel- bis hochdosierten ICS und LABA nicht auszuschließen. Angaben zum Anteil nicht adäquat kontrollierter Patienten an den Patienten mit mittel- bis hochdosierten ICS und LABA werden in dieser Analyse nicht gemacht.

In einer aktuellen systematischen Literaturrecherche aus dem Jahr 2018 von Chen *et al.* [74] werden für den Anteil der Patienten mit unkontrolliertem Asthma an den Patienten der Stufen 4/5 nach der GINA-Leitlinie ( $\cong$  Patienten mit mittel- bis hochdosierten ICS und LABA) unter Berücksichtigung europäischer und/oder nordamerikanischer Studien Werte zwischen 14,2 % und 79,0 % berichtet. Für den Anteil der Patienten mit Medikation der GINA-Stufe 4/5 und unkontrolliertem Asthma an der Gesamtheit der Asthmapatienten werden Werte zwischen 0,7 % und 49,2 % berichtet.

---

<sup>11</sup> 15.060 von 209.721 Individuen (siehe Tabelle 3-10) [51]

<sup>12</sup> 43.328 von 242.693 Individuen [58]

Aufgrund der unterschiedlichen Zielsetzungen in den identifizierten Quellen und des unterschiedlichen Detailgrades der Angaben zum Anteil der Patienten mit Asthma werden die Ergebnisse geclustert in unterschiedlichen Gruppen dargestellt. Zusammenfassend ergeben sich aus den identifizierten Quellen (für Details zu Angaben in den einzelnen Quellen siehe Tabelle 3-12) sowie dem beschriebenen systematischen Review von Chen *et al.* [74] und der Analyse des Benralizumab-Dossiers [58] folgende Anteile an Patienten:

- Für den Anteil der Patienten mit mittel- bis hochdosierten ICS/LABA an allen Patienten mit diagnostiziertem Asthma ergibt sich eine Spannweite von 5,6 % bis 27 % [25, 58, 75-78].
- Für den Anteil der Patienten mit unkontrolliertem Asthma an den Patienten mit mittel- bis hochdosierten ICS/LABA ergibt sich eine Spannweite von 14,2 % bis 79,0 % [36, 74, 76-79].
- Für den Anteil an Patienten mit mittel- bis hochdosierten ICS/LABA und unkontrolliertem Asthma an allen Patienten mit diagnostiziertem Asthma ergibt sich eine Spannweite von 0,7 % bis 49,2 % [25, 74, 77, 80].

Die breiten Spannweiten können durch möglicherweise heterogene Studienpopulationen, Erhebungsmethoden und Definitionen der Asthmakontrolle in den berichteten Einzelstudien bzw. in den in die systematische Übersichtsarbeit von Chen *et al.* eingeschlossenen Studien erklärt werden [74]. So werden Routinedaten des Gesundheitssystems unterschiedlicher Länder [58, 75-77, 79] oder Daten einzelner Zentren [78, 80] verwendet; Definitionen der Asthmakontrolle reichen von unterschiedlich kombinierten Faktoren der Exazerbationen, Hospitalisierungen und Therapieeskalationen (z. B.  $\geq 2$  Exazerbationen in [25, 79],  $\geq 2$  Exazerbationen und/oder Hospitalisierung oder Langzeit-OCS in [77],  $\geq 1$  Exazerbation und/oder hoher Verbrauch an Bedarfsmedikation in [76],  $\geq 2$  Verschreibungen von OCS oder Antibiotika oder verdoppelte ICS-Dosis in [80]) bis zur Anwendung von Fragebögen zur Asthmakontrolle [36, 78]. Bei der überwiegenden Anzahl der Angaben handelt es sich um Patienten mit mittel- bis hochdosierten ICS/LABA. Eine isolierte Betrachtung der für dieses Dossier relevanten Population der Patienten mit hochdosierten ICS/LABA ist nicht in allen Publikationen möglich. Außerdem fehlt in den Publikationen in der Regel die gemeinsame Angabe eines unkontrollierten Asthmas im Zusammenhang mit Exazerbationen im Vorjahr. Eine Bewertung der Größe der hergeleiteten Zielpopulation von IND/GLY/MF anhand der verfügbaren Publikationen ist daher nicht abschließend möglich.

Es bleibt somit festzuhalten, dass die Anzahl der Patienten unter Behandlung mit hochdosierten ICS und LABA und fehlender Asthmakontrolle und Exazerbationen im Vorjahr in Deutschland auf Basis bisheriger Angaben – aufgrund heterogener Erhebungsmethoden sowie fehlenden Daten mit unmittelbarem Bezug zum deutschen Versorgungskontext und zum im vorliegenden Dossier relevanten Anwendungsgebiet – nur annähernd abzuschätzen sind (siehe Tabelle 3-12). Ein Vergleich der Anteile, die in der vorliegenden GKV-Routinedatenanalyse ermittelt wurden, mit entsprechenden Angaben bisheriger Studien ergibt jedoch, dass den Herleitungsschritten der vorliegenden Analyse plausible Annahmen zugrunde liegen und sich somit auch die Größe der Zielpopulation von IND/GLY/MF in einem plausiblen Rahmen bewegt (siehe Tabelle 3-12).

Tabelle 3-12: Berichtete Anteile von Patienten mit mittel- bis hochdosierten ICS und LABA und fehlender Asthmakontrolle aus identifizierten europäischen und/oder nordamerikanischen Quellen

Quelle	≥ MD-ICS/LABA	Fehlende Asthmakontrolle	Fehlende Asthmakontrolle und ≥ MD-ICS und LABA	Studienpopulation <sup>3</sup>	Bezugsjahr, Land
	Anteil an Patienten mit Diagnose, %	Anteil an Patienten mit ≥ MD-ICS und LABA, %	Anteil an Patienten mit Diagnose, %		
Davis <i>et al.</i> 2019 [36]	-	50,0	-	Adelphi Respiratory Disease Specific Programme (Survey); 258 Ärzte, 428 Asthmapatienten mit ≥ MD-ICS/LABA	2013–2016, USA
Vianello <i>et al.</i> 2019 [77]	5,6	20,1	1,2	4,6 Mio. Individuen > 6 Jahre; Datenbank des nationalen Gesundheitssystems	2011–2016, Italien
Analyse des Benralizumab-Dossiers [58]	17,9	-	-	3.961.429 GKV-Versicherte; Routinedaten in der InGef-Forschungsdatenbank	2015, Deutschland
Settipane <i>et al.</i> 2019 [76]	15,2	40,4	-	2,46 Mio. Asthmapatienten > 12 Jahre, Routinedaten	2012–2015, USA
Husereau <i>et al.</i> 2018 [75]	27	-	-	> 950.000 Patienten, Routinedaten (elektronische Patientenakten)	2010–2014, Kanada
Nordon <i>et al.</i> 2018 [78]	30,6	70,4	-	COBRA-Kohortenstudie; 998 Asthmapatienten an 16 Zentren	2007–2014, Frankreich
Ilmarinen <i>et al.</i> 2019 [80]	-	-	11,3	203 Patienten mit Diagnose im Erwachsenenalter an einem Zentrum	2012–2013, Finnland
Chastek <i>et al.</i> 2016 [79]	-	19,9	-	14,4 Mio. Patienten, Routinedaten Krankenversicherter	2012–2013, USA
Suruki <i>et al.</i> 2017 [25]	19,7 (USA) & 28,1 (UK)	-	0,9 (USA) & 1,2 (UK)	je > 200.000 Patienten, klinische Datenbanken	2009–2011, USA & UK

Quelle	≥ MD-ICS/LABA	Fehlende Asthma-kontrolle	Fehlende Asthma-kontrolle und ≥ MD-ICS und LABA	Studienpopulation <sup>3</sup>	Bezugs-jahr, Land
	Anteil an Patienten mit Diagnose, %	Anteil an Patienten mit ≥ MD-ICS und LABA, %	Anteil an Patienten mit Diagnose, %		
Chen <i>et al.</i> 2018 [74]	-	14,2–79,0	0,7–49,2	- <sup>1</sup>	- <sup>1,2</sup>
Analyse des vorliegenden Dossiers [51] <sup>3</sup>	12,9	55,6	7,2	3.640.314 GKV-Versicherte; Routinedaten in der InGef-Forschungsdatenbank	2018, Deutschland

<sup>1</sup>) Ergebnis eines systematischen Reviews für zwischen 2004 und 2016 publizierte Studien

<sup>2</sup>) Unter Berücksichtigung europäischer und/oder nordamerikanischer Studien

<sup>3</sup>) Die Patientenpopulation in diesem Dossier bezieht sich ausschließlich auf erwachsene Patienten. Die Angaben der identifizierten Quellen können sich auf Patientenpopulationen beziehen, die Kinder und/oder Jugendliche enthalten.

MD-ICS: mitteldosierte inhalative Kortikosteroide (*inhaled corticosteroids*), USA: Vereinigte Staaten von Amerika (*United States of America*), GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, UK: Vereinigtes Königreich (*United Kingdom*)

### 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
IND/GLY/MF	Erwachsene, deren Asthma nicht adäquat mit hochdosierten ICS und LABA kontrolliert ist und bei denen im Vorjahr eine oder mehrere Asthma-Exazerbationen aufgetreten sind.	gering	101.755 [95 %-KI: 99.008; 104.559]

Quelle: [51, 56, 68]  
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, IND/GLY/MF: Dreier-Kombination aus Indacaterolacetat, Glycopyrroniumbromid und Mometasonfuroat, ICS: inhalative Kortikosteroide (*inhaled corticosteroids*), LABA: langwirksame Beta-2-Agonisten (*long-acting beta-2 agonists*), 95 %-KI: 95 %-Konfidenzintervall

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.*

Die Angaben zur Größe der Patientenpopulationen in Tabelle 3-13 ergeben sich aus der Herleitung der Prävalenz von Asthma in Deutschland sowie der Größe der Zielpopulation von IND/GLY/MF in den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 (siehe auch Tabelle 3-5 und Tabelle 3-9). Aus der in Modul 4A dargestellten Evidenz ergibt sich ein Hinweis für einen geringen Zusatznutzen für IND/GLY/MF im Vergleich zur zVT für alle Patienten mit Anwendungsgebiet von IND/GLY/MF.

### 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

### **Beschreibung der Erkrankung und therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung**

Zur Beschreibung der Erkrankung sowie des therapeutischen Bedarfs innerhalb der Erkrankung wurden im Wesentlichen Publikationen in Form von Fachartikeln, Büchern, Fachinformationen, etc. herangezogen, die Novartis zum Zeitpunkt des Beginns der Erstellung des Dossiers bereits aus vorherigen Recherchen zum gleichen Themenkomplex vorlagen. Sofern notwendig, wurden die vorliegenden Informationen durch orientierende Freitextsuchen ergänzt. Hierzu wurde insbesondere die frei zugängliche Datenbank MEDLINE (über [www.pubmed.gov](http://www.pubmed.gov)) durchsucht. Der Suchzeitraum erstreckte sich auf September bis Oktober 2019. Als Suchbegriffe wurden beispielsweise die Begriffe *asthma*, *pathogenesis*, „*medical need*“ verwendet. Die Auswahl der Publikationen erfolgte nach Abschätzung des Informationsgehaltes in Bezug auf die Beschreibung der Erkrankung bzw. den ungedeckten therapeutischen Bedarf.

### **Charakterisierung der Zielpopulation**

Die Charakterisierung und Definition der Zielpopulation erfolgte auf Grundlage der Angaben in der Fachinformation von IND/GLY/MF (Enerzair<sup>®</sup> Breezhaler<sup>®</sup>).

### **Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung**

Zur Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz des Asthmas in Deutschland wurde eine GKV-Routinedatenanalyse der InGef-Forschungsdatenbank durchgeführt [51]. Die Beschreibung der Datenbasis, der Datengewinnung und Auswertung nach STROSA-Kriterien (STROSA: Standardisierte BerichtsROUTine) für Sekundärdaten-Analysen erfolgt in Abschnitt 3.2.3 sowie im beigefügten Bericht [51]. Weitere aktuelle und relevante Quellen zur Epidemiologie des Asthmas in Deutschland wurden in einer orientierenden Recherche identifiziert; hierbei wurden insbesondere offizielle deutsche Quellen herangezogen, u.a. stammten diese von den folgenden Institutionen:

- Bundesversicherungsamt (<https://www.bundesversicherungsamt.de/>)
- Robert Koch-Institut ([https://www.rki.de/DE/Home/homepage\\_node.html](https://www.rki.de/DE/Home/homepage_node.html))
- Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik (<https://www.zi.de/>)

Die identifizierten, relevanten Quellen sind in Tabelle 3-7 gelistet.

### Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Auch zur Bestimmung der Größe der Zielpopulation wurde eine GKV-Routinedatenanalyse der InGef-Forschungsdatenbank durchgeführt [51]. Die Beschreibung der Datenbasis, der Datengewinnung und Auswertung nach STROSA-Kriterien erfolgt in Abschnitt 3.2.3 und 3.2.4 sowie im beigefügten Bericht [51]. Weitere aktuelle und relevante Quellen zur Plausibilisierung der aus der GKV-Routinedatenanalyse ermittelten Patientenzahlen bzw. -anteilen wurden in einer orientierenden Recherche identifiziert. Hierzu wurde insbesondere die frei zugängliche Datenbank MEDLINE (über [www.pubmed.gov](http://www.pubmed.gov)) durchsucht. Der Suchzeitraum erstreckte sich auf September bis Oktober 2019. Verwendete Suchbegriffe waren darauf ausgerichtet, epidemiologische Primärquellen und systematische Übersichtsarbeiten zu identifizieren, die Informationen zum Anteil der Patienten mit hochdosierten ICS und LABA, fehlender Asthmakontrolle und Exazerbationen im Vorjahr an der Gesamtheit der Patienten mit Asthma enthielten (Zielpopulation von IND/GLY/MF). Zur Identifikation epidemiologischer Quellen wurden insbesondere die Suchbegriffe *epidemiology*, *prevalence*, *incidence*, *mortality*; zur Identifikation von Quellen zu Patienten mit Asthma wurde der Begriff *asthma*; zur Identifikation von Patienten in Stufe  $\geq 4$  des Stufenschemas und fehlender Asthmakontrolle die Begriffe *severe*, *persistent*, *uncontrolled*, „*poor control*“, *refractory*, *recurrent*, „*poorly controlled*“, „*inadequately controlled*“, „*gina 4*“, „*gina 4/5*“, „*medium dose*“, „*high dose*“ verwendet. Dabei wurden auch entsprechende Wortvarianten (z.B. *asthma*, *asthmatic*), Trunkierungen (z.B. *prevalence*, *prevalen\**) und MeSH-Terms (z.B. *asthma*[MeSH], MeSH: *Medical Subject Heading*) eingesetzt. Die Suche wurde auf Quellen der vergangenen 5 Jahre beschränkt. Es wurden Studien in deutscher oder englischer Sprache des europäischen und nordamerikanischen Raumes berücksichtigt, die

- Daten zum Anteil der Patienten unter Behandlung mit mittel- bis hochdosierten ICS (da in den Publikationen Patienten auf mittel- bis hochdosierten ICS häufig gemeinsam berichtet werden) und LABA an der Gesamtheit der Patienten mit Asthma und/oder
- Daten zum Anteil der Patienten mit fehlender Asthmakontrolle unter dieser Behandlung und/oder
- Daten zum Anteil der Patienten unter Behandlung mit mittel- bis hochdosierten ICS und LABA und mit fehlender Asthmakontrolle an der Gesamtheit der Patienten mit Asthma

enthielten. Dabei wurde nicht nach der Methodik der Erhebung der Asthmakontrolle unterschieden. Die identifizierten, relevanten Publikationen sind in Tabelle 3-12 gelistet.

#### 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften

- (AWMF) (2018): Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma - Langfassung, 3. Auflage, Version 1. [Zugriff: 06.08.2019]. URL: <https://www.leitlinien.de/nvl/asthma>.
2. Global Initiative for Asthma (GINA) (2019): Global strategy for asthma management and prevention. [Zugriff: 06.08.2019]. URL: <https://ginasthma.org/gina-reports/>.
  3. Global Initiative for Asthma (GINA) (2019): Online Appendix - Global strategy for asthma management and prevention. [Zugriff: 03.09.2019]. URL: <https://ginasthma.org/gina-reports/>.
  4. Buhl R, Bals R, Baur X, Berdel D, Criece CP, Gappa M, et al. (2017): S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma. AWMF. [Zugriff: 06.08.2019]. URL: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/020-009.html>.
  5. Akmatov MK, Holstiege J, Steffen A, Bätzing J (2018): Diagnoseprävalenz und -inzidenz von Asthma bronchiale – Ergebnisse einer Studie mit Versorgungsdaten aller gesetzlich Versicherten in Deutschland (2009–2016). Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi). Versorgungsatlas-Bericht Nr. 18/08. Berlin 2018. DOI: 10.20364/VA-18.08. [Zugriff: 27.09.2019]. URL: <https://www.versorgungsatlas.de/themen/alle-analysen-nach-datum-sortiert/?tab=6&uid=92&cHash=3d47e70f4329ce170b2c4697fca4ed7d>.
  6. Al-Muhsen S, Johnson JR, Hamid Q (2011): Remodeling in asthma. The Journal of allergy and clinical immunology; 128(3):451-62; quiz 63-4.
  7. Holgate ST (2008): Pathogenesis of asthma. Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology; 38(6):872-97.
  8. Global Initiative for Asthma (GINA) (2017): Global strategy for asthma management and prevention. [Zugriff: 06.08.2019]. URL: <https://ginasthma.org/gina-reports/>.
  9. Barnes PJ (2009): Intrinsic asthma: not so different from allergic asthma but driven by superantigens? Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology; 39(8):1145-51.
  10. Kistemaker LE, Gosens R (2015): Acetylcholine beyond bronchoconstriction: roles in inflammation and remodeling. Trends in pharmacological sciences; 36(3):164-71.
  11. Barnes PJ (2004): Distribution of receptor targets in the lung. Proc Am Thorac Soc; 1(4):345-51.
  12. Gwilt CR, Donnelly LE, Rogers DF (2007): The non-neuronal cholinergic system in the airways: an unappreciated regulatory role in pulmonary inflammation? Pharmacol Ther; 115(2):208-22.
  13. Gosens R, Zaagsma J, Meurs H, Halayko AJ (2006): Muscarinic receptor signaling in the pathophysiology of asthma and COPD. Respiratory research; 7:73.
  14. Lauzon AM, Martin JG (2016): Airway hyperresponsiveness; smooth muscle as the principal actor. F1000Research; 5
  15. Grainge CL, Lau LC, Ward JA, Dulay V, Lahiff G, Wilson S, et al. (2011): Effect of bronchoconstriction on airway remodeling in asthma. N Engl J Med; 364(21):2006-15.
  16. Wang Y, Bai C, Li K, Adler KB, Wang X (2008): Role of airway epithelial cells in development of asthma and allergic rhinitis. Respiratory medicine; 102(7):949-55.
  17. European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) (2013): Global atlas of asthma. [Zugriff: 05.09.2019]. URL: <https://patients.eaaci.org/global-atlases/>.
  18. Bisgaard H, Bonnelykke K (2010): Long-term studies of the natural history of asthma in childhood. The Journal of allergy and clinical immunology; 126(2):187-97; quiz 98-9.
  19. Statistisches Bundesamt (2017): Todesursachenstatistik - Todesursachen in Deutschland - Qualitätsbericht. [Zugriff: 10.09.2019]. URL:

- [https://www.destatis.de/DE/Methoden/Qualitaet/Qualitaetsberichte/Gesundheit/todesursachen.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=3](https://www.destatis.de/DE/Methoden/Qualitaet/Qualitaetsberichte/Gesundheit/todesursachen.pdf?__blob=publicationFile&v=3).
20. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. (2014): International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*; 43(2):343-73.
  21. Boehringer Ingelheim International GmbH (2007): Spiriva® Respimat®; Fachinformation. Stand: Oktober 2018 [Zugriff: 14.10.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
  22. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (GSK) (1999): Viani Diskus; Fachinformation. Stand: März 2018 [Zugriff: 14.10.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
  23. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (GSK) (1994): Flutide Diskus; Fachinformation. Stand: Juli 2017 [Zugriff: 15.10.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
  24. MSD Sharp & Dohme GmbH (2002): ASMANEX® Twisthaler®; Fachinformation. Stand: November 2017 [Zugriff: 09.08.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
  25. Suruki RY, Daugherty JB, Boudiaf N, Albers FC (2017): The frequency of asthma exacerbations and healthcare utilization in patients with asthma from the UK and USA. *BMC pulmonary medicine*; 17(1):74.
  26. Osborne ML, Pedula KL, O'Hollaren M, Ettinger KM, Stibolt T, Buist AS, et al. (2007): Assessing future need for acute care in adult asthmatics: the Profile of Asthma Risk Study: a prospective health maintenance organization-based study. *Chest*; 132(4):1151-61.
  27. Miller MK, Lee JH, Miller DP, Wenzel SE (2007): Recent asthma exacerbations: a key predictor of future exacerbations. *Respiratory medicine*; 101(3):481-9.
  28. Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR (1999): Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J*; 14(4):902-7.
  29. Juniper EF, Bousquet J, Abetz L, Bateman ED (2006): Identifying 'well-controlled' and 'not well-controlled' asthma using the Asthma Control Questionnaire. *Respiratory medicine*; 100(4):616-21.
  30. European Medicines Agency (EMA) (2015): Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of asthma - CHMP/EWP/2922/01 Rev.1. [Zugriff: 06.08.2019]. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/clinical-investigation-medicinal-products-treatment-asthma>.
  31. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, Busse WW, Clark TJ, Pauwels RA, et al. (2004): Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *American journal of respiratory and critical care medicine*; 170(8):836-44.
  32. Demoly P, Annunziata K, Gubba E, Adamek L (2012): Repeated cross-sectional survey of patient-reported asthma control in Europe in the past 5 years. *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society*; 21(123):66-74.
  33. Magnoni MS, Latorre M, Bettoncelli G, Sanchez-Herrero MG, Lopez A, Calvo E, et al. (2017): Asthma control in primary care: the results of an observational cross-sectional study in Italy and Spain. *The World Allergy Organization journal*; 10(1):13.
  34. Rabe KF, Vermeire PA, Soriano JB, Maier WC (2000): Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study. *Eur Respir J*; 16(5):802-7.
  35. Ciprandi G, Schiavetti I, Ricciardolo FL (2015): Symptom perception and asthma control. *Postgraduate medicine*; 127(7):738-43.

36. Davis J, Trudo F, Siddall J, Small M (2019): Burden of asthma among patients adherent to ICS/LABA: A real-world study. *The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma*; 56(3):332-40.
37. Demoly P, Paggiaro P, Plaza V, Bolge SC, Kannan H, Sohler B, et al. (2009): Prevalence of asthma control among adults in France, Germany, Italy, Spain and the UK. *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society*; 18(112):105-12.
38. Buhl R, Heaney LG, Loeffroth E, Larbig M, Kostikas K, Conti V, et al. (2019): One-year follow up of asthmatic patients newly initiated on treatment with medium- or high-dose inhaled corticosteroid-long-acting beta2-agonist in UK primary care settings. *Respiratory medicine*; 162:105859.
39. Nunes C, Pereira AM, Morais-Almeida M (2017): Asthma costs and social impact. *Asthma research and practice*; 3:1.
40. Sullivan PW, Slejko JF, Ghushchyan VH, Sucher B, Globe DR, Lin SL, et al. (2014): The relationship between asthma, asthma control and economic outcomes in the United States. *The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma*; 51(7):769-78.
41. Upton J, Lewis C, Humphreys E, Price D, Walker S (2016): Asthma-specific health-related quality of life of people in Great Britain: A national survey. *The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma*; 53(9):975-82.
42. Kardos P, Wittchen HU, Mühlhig S, Ritz T, Buhl R, Rabe K, et al. (2011): Controlled and uncontrolled allergic asthma in routine respiratory specialist care - a clinical-epidemiological study in Germany. *Curr Med Res Opin*; 27(9):1835-47.
43. Novartis Pharma GmbH (2020): Enerzair® Breezhaler®; Fachinformation. Stand: Juli 2020. [Zugriff: 23.07.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
44. Crespo-Lessmann A, Plaza V, Gonzalez-Barcala FJ, Fernandez-Sanchez T, Sastre J (2017): Concordance of opinions between patients and physicians and their relationship with symptomatic control and future risk in patients with moderate-severe asthma. *BMJ open respiratory research*; 4(1):e000189.
45. Ulrik CS, Backer V, Soes-Petersen U, Lange P, Harving H, Plaschke PP (2006): The patient's perspective: adherence or non-adherence to asthma controller therapy? *The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma*; 43(9):701-4.
46. Breekveldt-Postma NS, Gerrits CM, Lammers JW, Raaijmakers JA, Herings RM (2004): Persistence with inhaled corticosteroid therapy in daily practice. *Respiratory medicine*; 98(8):752-9.
47. Breekveldt-Postma NS, Koerselman J, Erkens JA, van der Molen T, Lammers JW, Herings RM (2008): Treatment with inhaled corticosteroids in asthma is too often discontinued. *Pharmacoepidemiology and drug safety*; 17(4):411-22.
48. Peters SP, Ferguson G, Deniz Y, Reisner C (2006): Uncontrolled asthma: a review of the prevalence, disease burden and options for treatment. *Respiratory medicine*; 100(7):1139-51.
49. Ingersoll KS, Cohen J (2008): The impact of medication regimen factors on adherence to chronic treatment: a review of literature. *Journal of behavioral medicine*; 31(3):213-24.
50. Novartis Pharma GmbH (2020): Ateectura® Breezhaler®; Fachinformation. Stand: Juni 2020. [Zugriff: 25.06.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.

51. Xcenda GmbH (2020): Prävalenz und Inzidenz von Asthma bronchiale und die Zielpopulation von QVM149 in Deutschland - Analyse von GKV-Routinedaten zur Unterstützung des AMNOG Dossiers zur frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für QVM149 - VERTRAULICH.
52. Spitzenverband Bund der Krankenkassen (GKV-SV) (2019): Anzahl der gesetzlichen Krankenkassen - Konzentrationsprozess durch Fusionen (Angaben zum Stichtag 1.1.). [Zugriff: 26.09.2019]. URL: [https://www.gkv-spitzenverband.de/krankenversicherung/kv\\_grundprinzipien/alle\\_gesetzlichen\\_krankenkassen/alle\\_gesetzlichen\\_krankenkassen.jsp](https://www.gkv-spitzenverband.de/krankenversicherung/kv_grundprinzipien/alle_gesetzlichen_krankenkassen/alle_gesetzlichen_krankenkassen.jsp).
53. Andersohn F, Walker J (2016): Characteristics and external validity of the German Health Risk Institute (HRI) Database. *Pharmacoepidemiology and drug safety*; 25(1):106-9.
54. Statistisches Bundesamt (2020): GENESIS-Online Datenbank - Bevölkerungsstand 31.12.2011-31.12.2018 - Ergebnisse auf Grundlage des Zensus 2011, Aufgliederung nach Altersgruppen. [Zugriff: 04.03.2020]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online#astructure>.
55. Dunnigan K (2008): Confidence Interval Calculation for Binomial Proportions. [Zugriff: 26.09.2019]. URL: [https://pdfs.semanticscholar.org/75b6/09976d74b33a66a7653d9941c4f1bda5c13c.pdf?\\_ga=2.208753042.1015134277.1569501606-691542563.1565336448](https://pdfs.semanticscholar.org/75b6/09976d74b33a66a7653d9941c4f1bda5c13c.pdf?_ga=2.208753042.1015134277.1569501606-691542563.1565336448).
56. Xcenda GmbH (2020): Population mit Asthma - 2018 - VERTRAULICH.
57. Bundesversicherungsamt (2019): Anlage\_3 Berechnungsergebnisse\_Krankheitsauswahl\_AJ2020\_FESTLEGUNG. [Zugriff: 27.09.2019]. URL: <https://www.bundesversicherungsamt.de/risikostrukturausgleich/festlegungen.html>.
58. Astra Zeneca GmbH (2018): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Benralizumab (Fasenra®) - Modul 3A. [Zugriff: 27.09.2019]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/347/>.
59. Steppuhn H, Kuhnert R, Scheidt-Nave C (2017): 12-Monats-Prävalenz von Asthma bronchiale bei Erwachsenen in Deutschland. *Journal of Health Monitoring*; 2(3)
60. Langen U, Schmitz R, Steppuhn H (2013): Häufigkeit allergischer Erkrankungen in Deutschland - Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsbl*; 56:698-706.
61. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) (2019): Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung 2007 bis 2019. Kennzahlen und Faustformeln. [Zugriff: 05.03.2019]. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/KF2019Bund\\_Juli\\_2019.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2019Bund_Juli_2019.pdf).
62. Bundesversicherungsamt (2019): Anlage\_4\_Krankheitsabgrenzung\_AJ2020\_FESTLEGUNG. [Zugriff: 27.09.2019]. URL: <https://www.bundesversicherungsamt.de/risikostrukturausgleich/festlegungen.html>.
63. Statistisches Bundesamt (2019): Bevölkerung zum Stichtag 31.12. des jeweiligen Jahres. Ergebnisse auf Grundlage des Zensus 2011. Jahr 2014, Aufgliederung nach Altersgruppen. [Zugriff: 30.09.2019]. URL: <http://www.gbe-bund.de/>.
64. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2018): IQWiG-Berichte – Nr. 625, Benralizumab (Asthma) – Nutzenbewertung gemäß § 35a

- SGB V. [Zugriff: 30.09.2019]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/347/#nutzenbewertung>.
65. Bundesversicherungsamt (2015): Anlage\_3\_Berechnungsergebnisse\_Krankheitsauswahl\_AJ2016\_FESTLEGUNG. [Zugriff: 20.10.2019]. URL: <https://www.bundesversicherungsamt.de/risikostrukturausgleich/festlegungen.html>.
66. Scudellari M (2017): News Feature: Cleaning up the hygiene hypothesis. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America; 14(7):1433-6.
67. Global Asthma Network (GAN) (2018): The Global Asthma Report. [Zugriff: 05.09.2019]. URL: <http://www.globalasthma-report.org/>.
68. Xcenda GmbH (2020): Hochrechnung auf Zielpopulation - 2018 - VERTRAULICH.
69. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Benralizumab. [Zugriff: 01.10.2019]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/347/#beschluesse>.
70. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Reslizumab. [Zugriff: 01.10.2019]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/274/#beschluesse>.
71. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Mepolizumab. [Zugriff: 01.10.2019]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/216/#beschluesse>.
72. Davidsen JR, Hallas J, Sondergaard J, Christensen RD, Siersted HC, Hansen MP, et al. (2011): Association between prescribing patterns of anti-asthmatic drugs and clinically uncontrolled asthma: a cross-sectional study. Pulm Pharmacol Ther; 24(6):647-53.
73. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) (2020): Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM), Stand: 2. Quartal 2020. [Zugriff: 23.07.2020]. URL: [https://www.kbv.de/media/sp/EBM\\_2Q2020\\_Internet.pdf](https://www.kbv.de/media/sp/EBM_2Q2020_Internet.pdf).
74. Chen S, Golam S, Myers J, Bly C, Smolen H, Xu X (2018): Systematic literature review of the clinical, humanistic, and economic burdens associated with asthma uncontrolled by GINA Steps 4 or 5 treatment. Curr Med Res Opin; 34(12):2075-88.
75. Husereau D, Goodfield J, Leigh R, Borrelli R, Cloutier M, Gendron A (2018): Severe, eosinophilic asthma in primary care in Canada: a longitudinal study of the clinical burden and economic impact based on linked electronic medical record data. Allergy, asthma, and clinical immunology : official journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology; 14:15.
76. Settupane RA, Kreindler JL, Chung Y, Tkacz J (2019): Evaluating Direct Costs and Productivity Losses of Patients with Asthma Receiving GINA 4/5 Therapy in the US. Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology; 123(6):564-72.
77. Vianello A, Caminati M, Andretta M, Menti AM, Tognella S, Senna G, et al. (2019): Prevalence of severe asthma according to the drug regulatory agency perspective: An Italian experience. The World Allergy Organization journal; 12(4):100032.

78. Nordon C, Grimaldi-Bensouda L, Pribil C, Nachbaur G, Amzal B, Thabut G, et al. (2018): Clinical and economic burden of severe asthma: A French cohort study. *Respiratory medicine*; 144:42-9.
79. Chastek B, Korror S, Nagar SP, Albers F, Yancey S, Ortega H, et al. (2016): Economic Burden of Illness Among Patients with Severe Asthma in a Managed Care Setting. *Journal of managed care & specialty pharmacy*; 22(7):848-61.
80. Ilmarinen P, Tuomisto LE, Niemelä O, Kankaanranta H (2019): Prevalence of Patients Eligible for Anti-IL-5 Treatment in a Cohort of Adult-Onset Asthma. *The journal of allergy and clinical immunology In practice*; 7(1):165-74.e4.

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

*Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine*

*eindeutige Behandlungsdauer angeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.*

Die Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe in Tabelle 3-14 bezieht sich auf die in Abschnitt 3.2.4 hergeleitete Zielpopulation der erwachsenen Patienten, d. h. Patienten, deren Asthma trotz Behandlung mit hochdosierten ICS und LABA nicht adäquat kontrolliert ist bei denen im Vorjahr eine oder mehrere Asthma-Exazerbationen aufgetreten sind (Therapiestufe 4 bis 5 der NVL 2018 [1]).

Tabelle 3-14: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
IND/GLY/MF (Enerzair® Breezhaler®)	Gesamtpopulation	Kontinuierlich (1-mal täglich 1 Inhalation)	365	1
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<b>ICS/LABA-Fixkombinationen</b>				
Beclometason/Formoterol (z. B. FOSTER®)	Gesamtpopulation	Kontinuierlich (2-mal täglich 1–2 Inhalationen)	365	1
Budesonid/Formoterol (z. B. Bufori Easyhaler®)	Gesamtpopulation	Kontinuierlich (2-mal täglich 1–2 Inhalationen)	365	1
Fluticason/Formoterol (flutiform®)	Gesamtpopulation	Kontinuierlich (2-mal täglich 2 Inhalationen)	365	1
Fluticason/Salmeterol (z. B. Viani® Diskus®)	Gesamtpopulation	Kontinuierlich (2-mal täglich 1 Inhalation)	365	1
Fluticason/Vilanterol (z. B. Relvar® Ellipta®)	Gesamtpopulation	Kontinuierlich (1-mal täglich 1 Inhalation)	365	1

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<b>ICS</b>				
Beclometason (z. B. Beclometason-ratiopharm®)	Gesamtpopulation	Kontinuierlich (2-mal täglich 1–2 Inhalationen)	365	1
Budesonid (z. B. Novopulmon® Novolizer®)	Gesamtpopulation	Kontinuierlich (2-mal täglich 1–2 Inhalationen)	365	1
Ciclesonid (Alvesco®)	Gesamtpopulation	Kontinuierlich (1–2-mal täglich 1–2 Inhalationen)	365	1
Fluticason (z. B. Flutide® forte)	Gesamtpopulation	Kontinuierlich (2-mal täglich 1–2 Inhalationen)	365	1
Mometason (ASMANEX® Twisthaler®)	Gesamtpopulation	Kontinuierlich (1–2-mal täglich 1 Inhalation)	365	1
<b>LABA</b>				
Salmeterol (z. B. Serevent® Diskus®)	Gesamtpopulation	Kontinuierlich (2-mal täglich 1–2 Inhalationen)	365	1
Formoterol (z. B. Formoterol Easyhaler®)	Gesamtpopulation	Kontinuierlich (2-mal täglich 1–2 Inhalationen)	365	1
<b>LAMA</b>				
Tiotropium (Spiriva® Respimat®)	Gesamtpopulation	Kontinuierlich (1-mal täglich 2 Inhalationen)	365	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Weitere Therapieoptionen				
Monoklonale Antikörper				
Omalizumab (Xolair®)	Gesamtpopulation	Kontinuierlich (alle 2–4 Wochen)	13–26	1
Reslizumab (CINQAERO®)	Gesamtpopulation	Kontinuierlich (alle 4 Wochen)	13	1
Benralizumab (Fasenra®)	Gesamtpopulation	Kontinuierlich (alle 8 Wochen)	6,5	1
Mepolizumab (Nucala®)	Gesamtpopulation	Kontinuierlich (alle 4 Wochen)	13	1
Dupilumab (Dupixent®)	Gesamtpopulation	Kontinuierlich (alle 2 Wochen)	26	1
IND/GLY/MF: Dreier-Kombination aus Indacaterolacetat, Glycopyrroniumbromid und Mometasonfuroat LABA: langwirksame Beta-2-Agonisten ( <i>long-acting beta-2 agonists</i> ), LAMA: langwirksame Muskarinrezeptorantagonisten ( <i>long-acting muscarinic antagonists</i> ), ICS: inhalative Kortikosteroide ( <i>inhaled corticosteroids</i> )				
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Tabelle 3-14 weist die Angaben zu den Behandlungsmodi des zu bewertenden Arzneimittels IND/GLY/MF und der zVT – bestehend aus für das Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffen der Gruppe der ICS, LABA und LAMA, sowie der ICS/LABA-Fixkombinationen – aus. Dabei ist anzumerken, dass in der Versorgungsrealität zur Kombination der genannten Wirkstoffklassen Fixkombinationen aus ICS und LABA bevorzugt angewendet werden sollen [1]. Bei Auswahl und Darstellung der unterschiedlichen LABA-Produkte wird sich auf solche mit inhalativer Darreichungsform beschränkt, da laut NVL 2018 orale Medikamente nur bei unzureichender Wirkung inhalativer Präparate indiziert sind [1]. Weiterhin werden Angaben zu den Behandlungsmodi der zur Behandlung des Asthmas zugelassenen monoklonalen Antikörper (weitere Therapieoptionen) gemacht (siehe Abschnitt 3.1.1). Die Informationen wurden den aktuellen Fachinformationen der entsprechenden Arzneimittel entnommen.

Bei allen dargestellten Therapieoptionen wird rechnerisch von einer Dauertherapie ausgegangen. Bei Arzneimitteln, für die in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben ist, wird als Behandlungsdauer demnach ein Jahr angenommen (365 Tage bzw. 52 Wochen).

## **Zu bewertendes Arzneimittel**

### *IND/GLY/MF (Enerzair<sup>®</sup> Breezhaler<sup>®</sup>)*

Gemäß Fachinformation erfolgt die Behandlung mit Enerzair<sup>®</sup> Breezhaler<sup>®</sup> im betrachteten Anwendungsgebiet kontinuierlich mit einer Inhalation einmal täglich [2]. Die Anwendung erfolgt in Dauerbehandlung, sodass eine Behandlungsdauer von 365 Tagen pro Jahr zu berücksichtigen ist.

## **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

### *ICS/LABA-Fixkombinationen*

#### *Becometason/Formoterol*

Die Fachinformation sieht bei der Fixkombination aus Beclometason/Formoterol eine kontinuierliche Dauerbehandlung in Form einer zweimal täglichen Inhalation von ein bis zwei Einzeldosen vor [3, 4].

#### *Budesonid/Formoterol*

Die Fixkombination aus Budesonid/Formoterol wird laut Fachinformation für die regelmäßige Behandlung von Asthma eingesetzt. Die Anwendung erfolgt dementsprechend kontinuierlich zweimal täglich in Form von ein bis zwei Inhalationen [5, 6].

#### *Fluticason/Formoterol*

Die Fixkombination aus Fluticason/Formoterol ist zur regelmäßigen Behandlung von Asthma indiziert. Die Gabe erfolgt laut Fachinformation in Form von zwei Inhalationen zweimal täglich [7, 8].

#### *Fluticason/Salmeterol*

Bei der Fixkombination aus Fluticason/Salmeterol sieht die Fachinformation zur regelmäßigen Behandlung des Asthmas eine zweimal tägliche Inhalation vor [9].

#### *Fluticason/Vilanterol*

Die Fixkombination aus Fluticason/Vilanterol ist angezeigt für die regelmäßige Behandlung von Asthma. Die Anwendung erfolgt in Form von einer Inhalation einmal täglich [10].

## **ICS**

### *Beclometason*

Beclometason ist zur Langzeitbehandlung des Asthmas indiziert. Die Anwendung erfolgt demnach kontinuierlich in Form einer zweimal täglichen Inhalation von ein bis zwei Sprühstößen [11].

### *Budesonid*

Die Fachinformation sieht eine zweimal tägliche Anwendung von ein bis zwei Inhalationen von Budesonid zur Langzeitbehandlung von Asthma vor [12].

### *Ciclesonid*

Ciclesonid wird zur Erhaltungstherapie bei Asthma angewendet. Die Gabe erfolgt dementsprechend kontinuierlich einmal täglich. Bei schwerem Asthma kann eine höhere Dosis von bis zu zwei Inhalationen zweimal täglich angewendet werden [13].

### *Fluticason*

Für Fluticason sieht die Fachinformation eine Dauerbehandlung in Form einer zweimal täglichen Inhalation von ein bis zwei Einzeldosen vor [14, 15].

### *Mometason*

Mometason wird zur regelmäßigen Behandlung des Asthmas angewendet. Die Fachinformation sieht eine ein- bis zweimal tägliche Inhalation vor [16].

## **LABA**

Salmeterol und Formoterol werden zur regelmäßigen Behandlung des Asthmas jeweils in Kombination mit entzündungshemmenden Arzneimitteln (ICS) angewendet [17, 18].

### *Salmeterol*

Bei Salmeterol sieht die Fachinformation zur Langzeitbehandlung für Erwachsene eine zweimal tägliche Inhalation einer Einzeldosis vor. Bei stärkeren Beschwerden kann die Dosis auf zweimal täglich zwei Inhalationen erhöht werden [17].

### *Formoterol*

Bei erwachsenen Patienten entspricht die regelmäßige Erhaltungsdosis einer Inhalation zweimal täglich. Bei schwereren Erkrankungen kann dieses Dosisschema auf zwei Inhalationen zweimal täglich erhöht werden [18].

## **LAMA**

### *Tiotropium*

Tiotropium ist als zusätzlicher dauerhaft einzusetzender Bronchodilatator bei schwerem Asthma indiziert. Die empfohlene Tagesdosis für Erwachsene entspricht der Inhalation von zwei Hüben einmal täglich [19].

## **Weitere Therapieoptionen**

### ***Monoklonale Antikörper***

#### *Omalizumab*

Omalizumab wird als Zusatztherapie zur verbesserten Asthmakontrolle bei Patienten mit schwerem persistierendem allergischem Asthma angewendet. Die geeignete Dosierung und Häufigkeit der Anwendung wird anhand des vor Behandlungsbeginn gemessenen IgE-Basiswertes und des Körpergewichts bestimmt. Omalizumab kann demnach alle zwei oder alle vier Wochen in der Erhaltungstherapie verabreicht werden. Dementsprechend ergeben sich bezogen auf ein Jahr zwischen 13 und 26 Behandlungen [20].

*Reslizumab*

Reslizumab wird angewendet als Zusatztherapie bei erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma. Laut Fachinformation soll die Anwendung einmal alle vier Wochen erfolgen. Bezogen auf ein Jahr ergeben sich zur Langzeitbehandlung dementsprechend insgesamt 13 Behandlungen [21].

*Benralizumab*

Benralizumab ist angezeigt als Add-on-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma. Zur Erhaltungstherapie erfolgt die Gabe von Benralizumab alle acht Wochen einmal. Dagegen werden die ersten drei Dosen alle vier Wochen verabreicht. Da es sich grundsätzlich um eine Langzeitbehandlung handelt, wird jedoch ausschließlich die Erhaltungsdosis betrachtet, wodurch sich bezogen auf ein Jahr insgesamt 6,5 Behandlungen ergeben [22].

*Mepolizumab*

Mepolizumab ist angezeigt als Zusatzbehandlung bei schwerem refraktärem eosinophilem Asthma. Laut Fachinformation erfolgt die Gabe als Langzeitbehandlung einmal alle vier Wochen. Dementsprechend ergeben sich bezogen auf ein Jahr 13 Behandlungen [23].

*Dupilumab*

Dupilumab ist angezeigt als Add-on-Erhaltungstherapie bei schwerem Asthma (mit Typ-2-Inflammation). Die Gabe erfolgt laut Fachinformation einmal alle zwei Wochen. Dies entspricht 26 Behandlungen pro Jahr in der Erhaltungstherapie. Anfangsdosen werden auch hier nicht betrachtet [24, 25].

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-14). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-15: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
IND/GLY/MF (Enerzair® Breezhaler®)	Gesamtpopulation	Kontinuierlich (1-mal täglich 1 Inhalation)	365
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
ICS/LABA-Fixkombinationen			
Beclometason/Formoterol (z. B. FOSTER®)	Gesamtpopulation	Kontinuierlich (2-mal täglich 1–2 Inhalationen)	365
Budesonid/Formoterol (z. B. Bufori Easyhaler®)	Gesamtpopulation	Kontinuierlich (2-mal täglich 1–2 Inhalationen)	365
Fluticason/Formoterol (flutiform®)	Gesamtpopulation	Kontinuierlich (2-mal täglich 2 Inhalationen)	365
Fluticason/Salmeterol (z. B. Viani® Diskus®)	Gesamtpopulation	Kontinuierlich (2-mal täglich 1 Inhalation)	365
Fluticason/Vilanterol (z. B. Relvar® Ellipta®)	Gesamtpopulation	Kontinuierlich (1-mal täglich 1 Inhalation)	365
ICS			
Beclometason (z. B. Beclometason- ratiopharm®)	Gesamtpopulation	Kontinuierlich (2-mal täglich 1–2 Inhalationen)	365
Budesonid (z. B. Novopulmon® Novolizer®)	Gesamtpopulation	Kontinuierlich (2-mal täglich 1–2 Inhalationen)	365
Ciclesonid (Alvesco®)	Gesamtpopulation	Kontinuierlich (1-2-mal täglich 1–2 Inhalationen)	365
Fluticason (z. B. Flutide® forte)	Gesamtpopulation	Kontinuierlich (2-mal täglich 1–2 Inhalationen)	365
Mometason (ASMANEX® Twisthaler®)	Gesamtpopulation	Kontinuierlich (1–2-mal täglich 1 Inhalation)	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<b>LABA</b>			
Salmeterol (z. B. Serevent® Diskus®)	Gesamtpopulation	Kontinuierlich (2-mal täglich 1–2 Inhalationen)	365
Formoterol (z. B. Formoterol Easyhaler®)	Gesamtpopulation	Kontinuierlich (2-mal täglich 1–2 Inhalationen)	365
<b>LAMA</b>			
Tiotropium (Spiriva® Respimat®)	Gesamtpopulation	Kontinuierlich (1-mal täglich 2 Inhalationen)	365
<b>Weitere Therapieoptionen</b>			
<b>Monoklonale Antikörper</b>			
Omalizumab (Xolair®)	Gesamtpopulation	Kontinuierlich (alle 2–4 Wochen)	13–26
Reslizumab (CINQAERO®)	Gesamtpopulation	Kontinuierlich (alle 4 Wochen)	13
Benralizumab (Fasenra®)	Gesamtpopulation	Kontinuierlich (alle 8 Wochen)	6,5
Mepolizumab (Nucala®)	Gesamtpopulation	Kontinuierlich (alle 4 Wochen)	13
Dupilumab (Dupixent®)	Gesamtpopulation	Kontinuierlich (alle 2 Wochen)	26
IND/GLY/MF: Dreier-Kombination aus Indacaterolacetat, Glycopyrroniumbromid und Mometasonfuroat, LABA: langwirksame Beta-2-Agonisten ( <i>long-acting beta-2 agonists</i> ), LAMA: langwirksame Muskarinrezeptorantagonisten ( <i>long-acting muscarinic antagonists</i> ), ICS: inhalative Kortikosteroide ( <i>inhaled corticosteroids</i> )			
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			

### 3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
IND/GLY/MF (Enerzair® Breezhaler®)	Gesamt- population	365	150 µg/50 µg/160 µg (1-mal täglich 1 Inhalation à 150 µg/50 µg/ 160 µg)	54.750 µg/18.250 µg/ 58.400 µg (365 Inhalationen à 150 µg/50 µg/160 µg)
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Hochdosierte ICS/LABA-Fixkombinationen				
Beclometason <sup>1/</sup> / Formoterol (z. B. FOSTER®)	Gesamt- population	365	800 µg/24 µg (2-mal täglich 2 Inhalationen à 200 µg/6 µg) <sup>4</sup>	292.000 µg/8.760 µg (1.460 Inhalationen à 200 µg/6 µg) <sup>4</sup>
Budesonid/ Formoterol (z. B. Bufori Easyhaler®)	Gesamt- population	365	Min.:	
			960 µg/27 µg (1-mal täglich 1 Inhalation und 1-mal täglich 2 Inhalationen à 320 µg/9 µg)	350.400 µg/9.855 µg (1.095 Inhalationen à 320 µg/9 µg)
			Max.:	
			1.280 µg/36 µg (2-mal täglich 2 Inhalationen à 320 µg/9 µg)	467.200 µg/13.140 µg (1.460 Inhalationen à 320 µg/9 µg)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Fluticason <sup>2</sup> /Formoterol (flutiform <sup>®</sup> )	Gesamtpopulation	365	1.000 µg/40 µg (2-mal täglich 2 Inhalationen à 250 µg/10 µg) <sup>5</sup>	365.000 µg/14.600 µg (1.460 Inhalationen à 250 µg/10 µg) <sup>5</sup>
Fluticason <sup>2</sup> /Salmeterol (z. B. Viani <sup>®</sup> forte Diskus <sup>®</sup> )	Gesamtpopulation	365	1.000 µg/100 µg (2-mal täglich 1 Inhalation à 500 µg/50 µg) <sup>6</sup>	365.000 µg/36.500 µg (730 Inhalationen à 500 µg/50 µg) <sup>6</sup>
Fluticason <sup>3</sup> /Vilanterol (z. B. Relvar <sup>®</sup> Ellipta <sup>®</sup> )	Gesamtpopulation	365	200 µg/25 µg (1-mal täglich 1 Inhalation à 200 µg/25 µg) <sup>7</sup>	73.000 µg/9.125 µg (365 Inhalationen à 200 µg/25 µg) <sup>7</sup>
<b>Hochdosierte ICS</b>				
Beclometason <sup>1</sup> (z. B. Beclometason-ratiopharm <sup>®</sup> )	Gesamtpopulation	365	Min.:	
			500 µg (2-mal täglich 1 Inhalation à 250 µg)	182.500 µg (730 Inhalationen à 250 µg)
			Max.:	
			1.000 µg (2-mal täglich 2 Inhalationen à 250 µg)	365.000 µg (1.460 Inhalationen à 250 µg)
Budesonid (z. B. Novopulmon <sup>®</sup> Novolizer <sup>®</sup> )	Gesamtpopulation	365	1.600 µg (2-mal täglich 2 Inhalationen à 400 µg)	584.000 µg (1.460 Inhalationen à 400 µg)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Ciclesonid (Alvesco®)	Gesamt-population	365	Min.:	
			320 µg (2-mal täglich 1 Inhalation à 160 µg)	116.800 µg (730 Inhalationen à 160 µg)
			Max.:	
			640 µg (2-mal täglich 2 Inhalationen à 160 µg)	233.600 µg (1.460 Inhalationen à 160 µg)
Fluticason <sup>2</sup> (z. B. Flutide® forte)	Gesamt-population	365	1.000 µg (2-mal täglich 1 Inhalation à 500 µg)	365.000 µg (730 Inhalationen à 500 µg)
Mometason (ASMANEX® Twisthaler®)	Gesamt-population	365	800 µg (2-mal täglich 1 Inhalation à 400 µg)	292.000 µg (730 Inhalationen à 400 µg)
LABA				
Salmeterol (z. B. Serevent® Diskus®)	Gesamt-population	365	Min.:	
			100 µg (2-mal täglich 1 Inhalation à 50 µg)	36.500 µg (730 Inhalationen à 50 µg)
			Max.:	
			200 µg (2-mal täglich 2 Inhalationen à 50 µg)	73.000 µg (1.460 Inhalationen à 50 µg)
Formoterol (z. B. Formoterol Easyhaler®)	Gesamt-population	365	Min.:	
			24 µg (2-mal täglich 1 Inhalation à 12 µg)	8.760 µg (730 Inhalationen à 12 µg)
			Max.:	
			48 µg	17.520 µg

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
			(2-mal täglich 2 Inhalationen à 12 µg)	(1.460 Inhalationen à 12 µg)
<b>LAMA</b>				
Tiotropium (Spiriva® Respimat®)	Gesamt-population	365	5 µg (1-mal täglich 2 Inhalationen à 2,5 µg)	1.825 µg (730 Inhalationen à 2,5 µg)
<b>Weitere Therapieoptionen</b>				
<b>Monoklonale Antikörper</b>				
Omalizumab (Xolair®)	Gesamt-population	Min.:		
		13	150 mg (1 Fertigspritze à 150 mg)	1.950 mg (13 Fertigspritzen à 150 mg)
		Max.:		
		26	600 mg (4 Fertigspritzen à 150 mg)	15.600 mg (104 Fertigspritzen à 150 mg)
Reslizumab (CINQAERO®)	Gesamt-population	13	225 mg (2 Durchstechflaschen à 100 mg und 1 Durchstechflasche à 25 mg)	2.925 mg (26 Durchstechflaschen à 100 mg und 13 Durchstechflaschen à 25 mg)
Benralizumab (Fasenra®)	Gesamt-population	6,5	30 mg (1 Fertigspritze à 30 mg)	195 mg (6,5 Fertigspritzen à 30 mg)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Mepolizumab (Nucala®)	Gesamtpopulation	13	100 mg (1 Fertipen à 100 mg)	1.300 mg (13 Fertipens à 100 mg)
Dupilumab (Dupixent®)	Gesamtpopulation	26	Min.:	
			200 mg (1 Fertigspritze à 200 mg)	5.200 mg (26 Fertigspritzen à 200 mg)
			Max.:	
			300 mg (1 Fertigspritze à 300 mg)	7.800 mg (26 Fertigspritzen à 300 mg)
<p>1) Dosieraerosol</p> <p>2) Fluticasonpropionat</p> <p>3) Fluticasonfuroat</p> <p>4) Darstellung der enthaltenen Menge. Die tatsächlich abgegebene ist geringer und beträgt 84,6 µg/5 µg bzw. 177,7 µg/5,1 µg.</p> <p>5) Darstellung der enthaltenen Menge. Die tatsächlich abgegebene ist geringer und beträgt 115 µg/4,5 µg bzw. 230 µg/9 µg.</p> <p>6) Darstellung der enthaltenen Menge. Die tatsächlich abgegebene ist geringer und beträgt 231 µg/47 µg bzw. 460 µg/47 µg.</p> <p>7) Darstellung der enthaltenen Menge. Die tatsächlich abgegebene ist geringer und beträgt 184 µg/22 µg</p> <p>IND/GLY/MF: Dreier-Kombination aus Indacaterolacetat, Glycopyrroniumbromid und Mometasonfuroat, LABA: langwirksame Beta-2-Agonisten (<i>long-acting beta-2 agonists</i>), LAMA: langwirksame Muskarinrezeptorantagonisten (<i>long-acting muscarinic antagonists</i>), ICS: inhalative Kortikosteroide (<i>inhaled corticosteroids</i>)</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs des zu bewertenden Arzneimittels, der zVT und der weiteren Therapieoptionen (monoklonale Antikörper) erfolgte mithilfe der Dosierungsangaben in den jeweils aktuellen Fachinformationen und der dargestellten Behandlungstage pro Jahr. Zur Konkretisierung der hohen Dosierungsgrenze der ICS und ICS/LABA-Fixkombinationen wurde außerdem das medikamentöse Stufenschema der NVL 2018 herangezogen (siehe Abbildung 3-1 und Tabelle 3-2) [1]. Besteht nach Angaben der jeweiligen Fachinformationen die Möglichkeit innerhalb der hohen ICS-Dosierungsgrenze Spannen zu bilden, werden die dementsprechend unterschiedlichen Dosierungen innerhalb dieser Grenze dargestellt (siehe z. B. Beclometason/Formoterol). Die hohe Dosierung bzw. ggf. deren obere Grenze ergibt sich aus der laut Fachinformation in Dauertherapie maximal empfohlenen Dosierung. In diesem Dossier wird, wie in Abschnitt 3.2.1 begründet und wenn nicht explizit anders ausgewiesen, nicht zwischen hohen Dosen ICS bzw. möglichen ICS-Höchstdosen gemäß NVL 2018 differenziert (siehe Tabelle 3-2) [1].

Bei Arzneimitteln, deren Dosierung auf Grundlage des Körpergewichts ermittelt wird, erfolgte die Berechnung der Dosis anhand der Daten des Mikrozensus des Statistischen Bundesamtes von 2017. Das durchschnittliche Gewicht beträgt für Erwachsene demnach 77,0 kg [26].

### **Zu bewertendes Arzneimittel**

*IND/GLY/MF (Enerzair<sup>®</sup> Breezhaler<sup>®</sup>)*

Gemäß Fachinformation beträgt die tägliche nominale Dosis des Enerzair<sup>®</sup> Breezhaler<sup>®</sup> 150 µg/50 µg/160 µg IND/GLY/MF (entspricht jeweils einer einmal täglichen Inhalation) [2]. In Dauertherapie ergibt sich somit ein jährlicher Verbrauch von 54.750 µg/18.250 µg/58.400 µg IND/GLY/MF.

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

#### ***Hochdosierte ICS/LABA-Fixkombinationen***

*Beclometason/Formoterol*

Bei Beclometason werden im Folgenden ausschließlich Angaben zu Dosieraerosolen betrachtet. Laut NVL 2018 ermöglichen diese eine feinere Partikelgrößenverteilung und damit eine höhere Lungendeposition des Arzneistoffs im Vergleich zu Trockenpulverinhalatoren [1]. In der Nutzenbewertung zu Reslizumab merkt das IQWiG zudem an, dass Aerosole dementsprechend einen niedrigeren Verbrauch benötigen und zu geringeren Therapiekosten führen [27].

Eine hohe Dosierung von Beclometason besteht gemäß NVL 2018 ab einer Dosis von über 400 µg (siehe Tabelle 3-2) [1]. Die Fixkombination aus Beclometason/Formoterol ist in zwei Wirkstärken verfügbar. Die Fachinformation der (höheren) 200 µg/6 µg Formulierung empfiehlt zweimal täglich zwei Inhalationen (entspricht 800 µg/24 µg) [3]. Bezogen auf ein Jahr ergibt sich bei Beclometason/Formoterol ein Verbrauch von 292.000 µg/8.760 µg.

### *Budesonid/Formoterol*

Gemäß NVL 2018 besteht eine hohe Dosierung von Budesonid ab einer Dosis von über 800 µg (siehe Tabelle 3-2) [1]. Die Fachinformation von Budesonid/Formoterol empfiehlt in der 320 µg/9 µg Formulierung eine Dosis von zweimal täglich ein bis zwei Inhalation à 320 µg/9 µg (entspricht zwischen 960 µg/27 µg bei drei Inhalationen pro Tag und 1.280 µg/36 µg bei vier Inhalationen pro Tag) [5]. Bei einer Dauertherapie entspricht dies einem jährlichen Verbrauch von 350.400 µg/9.855 µg bis 467.200 µg/13.140 µg Budesonid/Formoterol.

### *Fluticason/Formoterol*

Die NVL 2018 empfiehlt für eine hohe Dosierung von Fluticasonpropionat die Gabe von mehr als 500 µg (siehe Tabelle 3-2) [1]. Gemäß Fachinformation entspricht die empfohlene Dosis der wirkstärksten Fixkombination aus Fluticason/Formoterol zweimal täglich zwei Inhalationen à 250 µg/10 µg Fluticason/Formoterol (entspricht 1.000 µg/40 µg) [8]. Bei einer täglichen Gabe von Fluticason/Formoterol ergibt sich ein Jahresverbrauch von 365.000 µg/14.600 µg.

### *Fluticason/Salmeterol*

Die Fixkombination aus Fluticason/Salmeterol ist in mehreren Wirkstärken erhältlich. Die Fachinformation der höheren Wirkstärkenformulierung empfiehlt die zweimal tägliche Inhalation von 500 µg/50 µg Fluticason/Salmeterol (entspricht 1.000 µg/100 µg) [9]. Diese Vorgabe entspricht der hohen Dosierung von Fluticasonpropionat laut NVL 2018 (siehe Tabelle 3-2) [1]. Für eine Dauertherapie ergibt sich ein jährlicher Verbrauch von 365.000 µg/36.500 µg.

### *Fluticason/Vilanterol*

Die NVL 2018 empfiehlt für eine hohe Dosierung von Fluticasonfuroat die Gabe von 200 µg (siehe Tabelle 3-2) [1]. Die Fixkombination aus Fluticason/Vilanterol ist in zwei Wirkstärken verfügbar. Die Fachinformation der höheren Wirkstärke empfiehlt eine einmal tägliche Gabe von 200 µg/25 µg Fluticason/Vilanterol [10]. Bezogen auf ein Jahr ergibt sich demnach ein Verbrauch von 73.000 µg/9.125 µg für die Fixkombination aus Fluticason/Vilanterol.

## ***Hochdosierte ICS***

### *Beclometason*

Laut Fachinformation kann eine zweimal tägliche Inhalation von ein oder zwei Einzeldosen à 250 µg angewendet werden (entspricht 500 µg bis 1.000 µg) [11]. Diese Dosen entsprechen hohen ICS-Dosierungen von über 400 µg, die von der NVL 2018 empfohlen wird (siehe Tabelle 3-2) [1]. Bezogen auf ein Jahr ergibt sich damit ein Verbrauch zwischen 182.500 µg und 365.000 µg Beclometason.

### *Budesonid*

Die Fachinformation empfiehlt die Gabe von 800 µg zweimal täglich, aufgeteilt auf vier Inhalationen (entspricht 1.600 µg) [12]. Diese Dosen entsprechen der hohen ICS-Dosierung laut NVL 2018 für Budesonid von über 800 µg (siehe Tabelle 3-2) [1]. Bei täglicher Gabe ergibt sich dabei ein Jahresverbrauch von insgesamt 584.000 µg.

### *Ciclesonid*

Laut NVL 2018 entspricht eine hohe Dosierung von Ciclesonid mindestens 320 µg (siehe Tabelle 3-2) [1]. Die Fachinformation gibt für Patienten mit schwerem Asthma eine Dosis von bis zu 320 µg Ciclesonid ein- oder zweimal täglich vor; dies entspricht 320 µg bis 640 µg [13]. Der jährliche Verbrauch bei Dauertherapie beträgt dementsprechend zwischen 116.800 µg und 233.600 µg.

### *Fluticason*

Laut Fachinformation kann die Erhaltungsdosis bis zu 500 µg zweimal täglich betragen (entspricht 1.000 µg). Tagesdosen oberhalb von 1.000 µg sollten nach Möglichkeit nicht längerfristig eingesetzt werden und werden deshalb nicht herangezogen [14]. Die Tagesdosis von 1.000 µg entspricht einer hohen Dosierung von Fluticasonpropionat nach NVL 2018 von mehr als 500 µg (siehe Tabelle 3-2) [1]. Bezogen auf ein Jahr beträgt der Verbrauch demnach 365.000 µg.

### *Mometason*

Für die hohe Dosierung von Mometason empfiehlt die NVL 2018 mehr als 400 µg (siehe Tabelle 3-2) [1]. Laut Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis für Patienten mit schwerem Asthma 400 µg zweimal täglich (entspricht 800 µg), welche der Leitlinienvorgabe gerecht wird [16]. Für eine Dauertherapie ergibt sich ein entsprechender jährlicher Verbrauch von 292.000 µg.

## **LABA**

### *Salmeterol*

Die Fachinformation für Salmeterol gibt eine Dosisempfehlung von 100 µg vor (zweimal täglich 50 µg). Diese kann bei stärkeren Beschwerden auf 200 µg erhöht werden (zweimal täglich zwei Einzeldosen) [17]. Bezogen auf ein Jahr ergibt sich demnach ein Verbrauch von 36.500 µg bis 73.000 µg.

### *Formoterol*

Gemäß Fachinformation beträgt die Erhaltungsdosis 24 µg pro Tag (zweimal täglich 12 µg). Bei schwereren Erkrankungen kann auf die Tageshöchstdosis von 48 µg erhöht werden (zweimal täglich zwei Inhalationen) [18]. Bei täglicher Gabe entspricht dies einem Jahresverbrauch von 8.760 µg bis 17.520 µg.

## **LAMA**

### *Tiotropium*

Für Tiotropium sieht die Fachinformation eine Tagesdosis von 5 µg vor (einmal täglich zwei Einzeldosen à 2,5 µg) [19]. Für eine Dauertherapie ergibt sich demnach ein jährlicher Verbrauch von 1.825 µg.

## Weitere Therapieoptionen

### *Monoklonale Antikörper*

#### *Omalizumab*

Die geeignete Dosierung und Häufigkeit der Anwendung von Xolair® wird anhand des vor Behandlungsbeginn gemessenen IgE-Basiswertes und des Körpergewichts bestimmt [20]. Zur Bestimmung des Verbrauchs von Omalizumab wird auf das durchschnittliche Gewicht eines Standardpatienten von 77,0 kg zurückgegriffen [26]. Für diesen Patienten gibt die Fachinformation eine Dosierung zwischen 150 mg alle vier Wochen und 600 mg alle zwei Wochen vor [20]. Bei einer Dauertherapie ergibt sich damit ein jährlicher Verbrauch zwischen 1.950 mg und 15.600 mg (entspricht zwischen 13 und 104 Fertigspritzen à 150 mg).

#### *Reslizumab*

Laut Fachinformation wird die empfohlene Dosis von Reslizumab anhand eines körpergewichtsabhängigen Dosierungsschemas nach Durchstechflaschen ermittelt [21]. Unter Annahme des durchschnittlichen Gewichts eines Erwachsenen von 77,0 kg resultiert daraus eine Dosis von 225 mg einmal alle vier Wochen. Dazu bedarf es insgesamt zwei Durchstechflaschen à 100 mg sowie einer Durchstechflasche à 25 mg [21, 26]. Bei einer Dauertherapie ergibt sich dementsprechend ein jährlicher Verbrauch von 2.925 mg (entspricht 26 Durchstechflaschen à 100 mg und 13 Durchstechflaschen à 25 mg).

#### *Benralizumab*

Die empfohlene Dosis von Benralizumab gemäß Fachinformation beträgt in der Dauertherapie 30 mg alle acht Wochen [22]. Dies entspricht einem Jahresverbrauch von 195 mg (entspricht 6,5 Fertigspritzen à 30 mg).

#### *Mepolizumab*

Laut Fachinformation liegt die empfohlene Dosis für Mepolizumab zur Langzeitbehandlung des Asthmas bei 100 mg alle vier Wochen [23]. Bezogen auf ein Jahr beträgt der Verbrauch damit insgesamt 1.300 mg (entspricht 13 Fertigspritzen à 100 mg).

#### *Dupilumab*

Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Dosierung für Dupilumab in der Dauertherapie zwischen 200 mg alle zwei Wochen und 300 mg alle zwei Wochen [24, 25]. Bei kontinuierlicher Gabe beträgt der Jahresverbrauch demnach zwischen 5.200 mg und 7.800 mg (entspricht jeweils 26 Fertigspritzen à 200 mg bis 300 mg).

### 3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-17 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-17: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
IND/GLY/MF (Enerzair® Breezhaler®)	PZN: 16385077 90 Einzeldosen à 150 µg/50 µg/160 µg Apothekenverkaufspreis: 289,18 €	271,60 € [1,77 € <sup>5</sup> ; 15,81 € <sup>7</sup> ]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Hochdosierte ICS/LABA-Fixkombinationen		
Beclometason/Formoterol (z. B. FOSTER®)	PZN: 11305441 240 Hübe à 200 µg/6 µg <sup>1</sup> , Dosieraerosol Festbetrag: 220,92 €	202,10 € [1,77 € <sup>5</sup> ; 17,05 € <sup>6</sup> ]

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
Budesonid/Formoterol (z. B. Bufori Easyhaler <sup>®</sup> )	PZN: 12484279 180 Einzeldosen à 320 µg/9 µg, Inhalationspulver Festbetrag: 144,64 €	132,01 € [1,77 € <sup>5</sup> ; 10,86 € <sup>6</sup> ]
Fluticason/Formoterol (flutiform <sup>®</sup> )	PZN: 9101501 360 Hübe à 250 µg/10 µg <sup>2</sup> , Dosieraerosol Festbetrag: 178,74 €	163,34 € [1,77 € <sup>5</sup> ; 13,63 € <sup>6</sup> ]
Fluticason/Salmeterol (z. B. Viani <sup>®</sup> forte Diskus <sup>®</sup> )	PZN: 3180818 180 Einzeldosen à 500 µg/50 µg <sup>3</sup> , Inhalationspulver Festbetrag: 130,28 €	118,81 € [1,77 € <sup>5</sup> ; 9,70 € <sup>6</sup> ]
Fluticason/Vilanterol (z. B. Relvar <sup>®</sup> Ellipta <sup>®</sup> )	PZN: 2360754 90 Einzeldosen à 200 µg/25 µg <sup>4</sup> , Inhalationspulver Festbetrag: 133,69 €	121,95 € [1,77 € <sup>5</sup> ; 9,97 € <sup>6</sup> ]
<b>Hochdosierte ICS</b>		
Beclometason (z. B. Beclometason-ratiopharm <sup>®</sup> )	PZN: 1660313 400 Hübe à 250 µg, Dosieraerosol Festbetrag: 72,40 €	65,63 € [1,77 € <sup>5</sup> ; 5,00 € <sup>6</sup> ]
Budesonid (z. B. Novopulmon <sup>®</sup> Novolizer <sup>®</sup> )	PZN: 6966229 300 Einzeldosen à 400 µg, Inhalationspulver Festbetrag: 61,99 €	56,06 € [1,77 € <sup>5</sup> ; 4,16 € <sup>6</sup> ]
Ciclesonid (Alvesco <sup>®</sup> )	PZN: 3418958 120 Hübe à 160 µg, Dosieraerosol Festbetrag: 32,38 €	28,86 € [1,77 € <sup>5</sup> ; 1,75 € <sup>6</sup> ]

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
Fluticason (z. B. Flutide® forte)	PZN: 0240402 120 Hübe à 500 µg, Inhalationspulver Festbetrag: 44,14 €	39,66 € [1,77 € <sup>5</sup> ; 2,71 € <sup>6</sup> ]
Mometason (ASMANEX® Twisthaler®)	PZN: 2735510 60 Hübe à 400 µg, Inhalationspulver Festbetrag: 25,62 €	22,64 € [1,77 € <sup>5</sup> ; 1,21 € <sup>6</sup> ]
LABA		
Salmeterol (z. B. Serevent® Diskus®)	PZN: 8652498 120 Einzeldosen à 50 µg, Inhalationspulver Festbetrag: 64,41 €	58,29 € [1,77 € <sup>5</sup> ; 4,35 € <sup>6</sup> ]
Formoterol (z. B. Formoterol Easyhaler®)	PZN: 15202241 180 Einzeldosen à 12 µg, Inhalationspulver Festbetrag: 81,62 €	74,10 € [1,77 € <sup>5</sup> ; 5,75 € <sup>6</sup> ]
LAMA		
Tiotropium (Spiriva® Respimat®)	PZN: 13832788 180 Hübe à 2,5 µg, Inhalationslösung Apothekenverkaufspreis: 186,45 €	174,70 € [1,77 € <sup>5</sup> ; 9,98 € <sup>7</sup> ]
Weitere Therapieoptionen		
Monoklonale Antikörper		
Omalizumab (Xolair®)	PZN: 9175149 10 Fertigspritzen à 150 mg, Injektionslösung Apothekenverkaufspreis: 4.868,40 €	4.584,68 € [1,77 € <sup>5</sup> ; 281,95 € <sup>7</sup> ]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Reslizumab (CINQAERO®)	PZN: 13827824 2 Durchstechflaschen à 100 mg, Infusionslösung Apothekenverkaufspreis: 1.150,99 €	1.084,46 € [1,77 € <sup>5</sup> ; 64,76 € <sup>7</sup> ]
	PZN: 13827818 2 Durchstechflaschen à 25 mg, Infusionslösung Apothekenverkaufspreis: 295,83 €	277,87 € [1,77 € <sup>5</sup> ; 16,19 € <sup>7</sup> ]
Benralizumab (Fasenra®)	PZN: 13475325 1 Fertigspritze à 30 mg, Injektionslösung Apothekenverkaufspreis: 2.540,28 €	2.392,96 € [1,77 € <sup>5</sup> ; 145,55 € <sup>7</sup> ]
Mepolizumab (Nucala®)	PZN: 15815848 3 Fertigpens à 100 mg, Injektionslösung Apothekenverkaufspreis: 3.637,57 €	3.635,80 € [1,77 € <sup>5</sup> ; 0,00 € <sup>7</sup> ]
Dupilumab (Dupixent®)	PZN: 12727291 6 Fertigspritzen à 300 mg, Injektionslösung Apothekenverkaufspreis: 4.527,90 €	4.264,13 € [1,77 € <sup>5</sup> ; 262,00 € <sup>7</sup> ]
	PZN: 14350123 6 Fertigspritzen à 200 mg, Injektionslösung Apothekenverkaufspreis: 4.527,90 €	4.264,13 € [1,77 € <sup>5</sup> ; 262,00 € <sup>7</sup> ]
<p><sup>1)</sup> Darstellung der enthaltenen Menge. Die tatsächlich abgegebene ist geringer und beträgt 84,6 µg/5 µg bzw. 177,7 µg/5,1 µg.</p> <p><sup>2)</sup> Darstellung der enthaltenen Menge. Die tatsächlich abgegebene ist geringer und beträgt 115 µg/4,5 µg bzw. 230 µg/9 µg.</p> <p><sup>3)</sup> Darstellung der enthaltenen Menge. Die tatsächlich abgegebene ist geringer und beträgt 231 µg/47 µg bzw. 460 µg/47 µg.</p>		

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
<p>4) Darstellung der enthaltenen Menge. Die tatsächlich abgegebene ist geringer und beträgt 184 µg/22 µg.</p> <p>5) Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V</p> <p>6) Herstellerrabatt bzw. Generikarabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V (10 % für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel)</p> <p>7) Rabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (7 % für patentgeschützte Produkte des pharmazeutischen Unternehmers bzw. 6 % für nicht festbetragsgeregelte Produkte)</p> <p>IND/GLY/MF: Dreier-Kombination aus Indacaterolacetat, Glycopyrroniumbromid und Mometasonfuroat, LABA: langwirksame Beta-2-Agonisten (<i>long-acting beta-2 agonists</i>), LAMA: langwirksame Muskarinrezeptorantagonisten (<i>long-acting muscarinic antagonists</i>), ICS: inhalative Kortikosteroide (<i>inhaled corticosteroids</i>)</p>		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die Angaben in Tabelle 3-17 zeigen die Apothekenverkaufspreise bzw. Festbeträge der ausgewählten Packungen, die zum 01.07.2020 der Lauer-Steuer entnommen wurden, mit dem derzeit gesenkten Mehrwertsteuersatz von 16 %. Es wurde jeweils die Packung eines Präparats ausgewählt, die im Hinblick auf den benötigten Verbrauch (siehe Tabelle 3-16) die kostengünstigste Alternative darstellt. Packungen, die nicht im Vertrieb oder nur für den Einsatz im Krankenhaus zugelassen sind oder die (re-)importiert wurden, werden hierbei nicht berücksichtigt. Sofern Festbeträge vorhanden sind, werden diese angegeben und für die standardisierte Kostenberechnung herangezogen. Folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte werden zur Ermittlung der tatsächlichen Kosten vom jeweiligen Apothekenverkaufspreis bzw. Festbetrag abgezogen:

- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 Euro für verschreibungspflichtige Präparate),
- Herstellerrabatt bzw. Generikarabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V (10 % für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel; es wird dem bisherigen Vorgehen des G-BA gefolgt, indem bei generischen Festbetragsarzneimitteln der Rabatt von 10 % auf den Herstellerabgabepreis abgezogen wird, auch wenn dieser für einige Arzneimittel in der Realität entfällt oder höher bzw. niedriger ist),
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V (Preismoratorium),
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (7 % für patentgeschützte Produkte des pharmazeutischen Unternehmers, 6 % für nicht festbetragsgeregelte Produkte).

## Zu bewertendes Arzneimittel

### *IND/GLY/MF (Enerzair<sup>®</sup> Breezhaler<sup>®</sup>)*

Der Apothekenverkaufspreis von Enerzair<sup>®</sup> Breezhaler<sup>®</sup> beträgt in der größten und damit wirtschaftlichsten Packungsgröße von 90 Einheiten 289,18 €. Der GKV entstehen nach Abzug des Herstellerrabatts gemäß § 130a Abs. 1 SGB V (15,81 €) und des Apothekenabschlages (1,77 €) tatsächliche Kosten in Höhe von 271,60 €.

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

### *Hochdosierte ICS/LABA-Fixkombinationen*

#### *Beclometason/Formoterol*

Für die Fixkombination aus 200 µg Beclometason und 6 µg Formoterol (z. B. FOSTER<sup>®</sup>) beläuft sich der Festbetrag für die größte Packung mit 240 Hüben auf 220,92 €. Der GKV entstehen nach Abzug des unterstellten Herstellerrabattes nach § 130a Abs. 3b SGB V (17,05 €) und des Apothekenabschlages (1,77 €) Kosten in Höhe von 202,10 €.

#### *Budesonid/Formoterol*

Der Festbetrag für die wirtschaftlichste Packung Budesonid/Formoterol 320 µg/9 µg mit 180 Einzeldosen (Bufori Easyhaler<sup>®</sup>) beträgt 144,64 €. Der GKV entstehen nach Abzug des unterstellten Herstellerrabattes nach § 130a Abs. 3b SGB V (10,86 €) und des Apothekenabschlages (1,77 €) Kosten in Höhe von 132,01 €.

#### *Fluticason/Formoterol*

Für die Fixkombination aus 250 µg Fluticason und 10 µg Formoterol (flutiform<sup>®</sup>) beträgt der Festbetrag der größtmöglichen Packung mit 360 Hüben derzeit 178,74 €. Der GKV entstehen nach Abzug des unterstellten Herstellerrabattes nach § 130a Abs. 3b SGB V (13,63 €) und des Apothekenabschlages (1,77 €) Kosten in Höhe von 163,34 €.

#### *Fluticason/Salmeterol*

Der Festbetrag für die wirtschaftlichste Packung Fluticason/Salmeterol 500 µg/50 µg (z. B. Viani<sup>®</sup> Diskus<sup>®</sup>) mit 180 Einzeldosen beläuft sich auf 130,28 €. Nach Abzug des unterstellten Herstellerrabattes nach § 130a Abs. 3b SGB V (9,70 €) und des Apothekenabschlages (1,77 €) entstehen der GKV demnach Kosten in Höhe von 118,81 €.

#### *Fluticason/Vilanterol*

Der Festbetrag der wirtschaftlichsten Packungsgrößen- und Wirkstärkenkombination von 200 µg/25 µg Fluticason/Vilanterol beträgt 133,69 €. Nach Abzug des unterstellten Herstellerabattes nach § 130a Abs. 3b SGB V (9,97 €) und des Apothekenabschlages (1,77 €) ergeben sich pro Packung demnach 121,95 € zu Lasten der GKV.

## ***Hochdosierte ICS***

### *Beclometason*

Der Festbetrag von Beclometason (z. B. Beclometason-ratiopharm®) beträgt für die wirtschaftlichste Packung mit insgesamt 400 Hüben à 250 µg 72,40 €. Nach Abzug des unterstellten Herstellerrabattes nach § 130a Abs. 3b SGB V (5,00 €) und des Apothekenabschlages (1,77€) entstehen der GKV Kosten in Höhe von 65,63 € pro Packung.

### *Budesonid*

Der Festbetrag für die größte verfügbare Packung Budesonid mit 400 µg (z. B. Novopulmon® Novolizer®) und 300 Einzeldosen beläuft sich auf 61,99 €. Der GKV entstehen nach Abzug des unterstellten Herstellerrabattes nach § 130a Abs. 3b SGB V (4,16 €) und des Apothekenabschlages (1,77 €) Kosten in Höhe von 56,06 €.

### *Ciclesonid*

Bei Ciclesonid (Alvesco®) beträgt der Festbetrag für die wirtschaftlichste Packung mit 120 Hüben à 160 µg 32,38 €. Der GKV entstehen nach Abzug des unterstellten Herstellerrabattes nach § 130a Abs. 3b SGB V (1,75 €) und des Apothekenabschlages (1,77 €) Kosten in Höhe von 28,86 €.

### *Fluticason*

Für die größte Packung Fluticason mit 120 Hüben à 500 µg (z. B. Flutide® forte) beträgt der Festbetrag derzeit 44,14 €. Nach Abzug des Herstellerrabattes nach § 130a Abs. 3b SGB V (2,71 €) und des Apothekenabschlages (1,77 €) entstehen der GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 39,66 € pro Packung.

### *Mometason*

Der Festbetrag beträgt für 60 Hübe à 400 µg Mometason (ASMANEX® Twisthaler®) 25,62 €. Der GKV entstehen nach Abzug des unterstellten Herstellerrabattes nach § 130a Abs. 3b SGB V (1,21 €) und des Apothekenabschlages (1,77 €) Kosten in Höhe von 22,64 €.

## ***LABA***

### *Salmeterol*

Der Festbetrag von Salmeterol beträgt für die wirtschaftlichste Packung mit 120 Einzeldosen à 50 µg (Serevent® Diskus®) 64,41 €. Nach Abzug des Apothekenabschlages und des unterstellten Herstellerrabatts von 10 % (entsprechend 1,77 € und 4,35 €) entstehen der GKV somit Kosten in Höhe von 58,29 € pro Packung.

### *Formoterol*

Bei Formoterol beträgt der Festbetrag für die wirtschaftlichste Packung mit 180 Einzeldosen à 12 µg (z. B. Formoterol Easyhaler®) 81,62 €. Nach Abzug des Apothekenabschlages und des unterstellten Herstellerrabatts von 10 % (entsprechend 1,77 € und 5,75 €) entstehen der GKV somit Kosten in Höhe von 74,10 € pro Packung.

## **LAMA**

### *Tiotropium*

Bei Tiotropium ist lediglich der Spiriva® Respimat® zur Behandlung des Asthmas zugelassen. Der Apothekenverkaufspreis der größten Packung beträgt 186,45 €. Nach Abzug des Herstellerrabattes gemäß § 130a Abs. 1 SGB V (9,98 €) und des Apothekenabschlages (1,77 €) entstehen der GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 174,70 €.

## **Weitere Therapieoptionen**

### **Monoklonale Antikörper**

#### *Omalizumab*

Der Apothekenverkaufspreis für Omalizumab (Xolair®) beträgt 4.868,40 € für 10 Fertigspritzen à 150 mg. Nach Abzug des Apothekenabschlages und des Herstellerrabatts gemäß § 130a Abs. 1 SGB V (entsprechend 1,77 € und 281,95 €) entstehen der GKV somit tatsächliche Kosten in Höhe von 4.584,68 € pro Packung.

#### *Reslizumab*

Für Reslizumab (CINQAERO®) beträgt der derzeitige Apothekenverkaufspreis für 2 Durchstechflaschen à 25 mg 295,83 € und für 2 Durchstechflaschen à 100 mg 1.150,99 €. Nach dem jeweiligen Abzug der Herstellerrabatte nach § 130a Abs. 1 SGB V (16,19 € und 64,76 €) und des Apothekenabschlages (jeweils 1,77 €) ergeben sich tatsächliche Kosten für die GKV in Höhe von 277,87 € und 1.084,46 € pro Packung.

#### *Benralizumab*

Der Apothekenverkaufspreis von Benralizumab (Fasenra®) mit einer Fertigspritze à 30 mg beläuft sich auf 2.540,28 €. Nach Abzug des Herstellerrabatts nach § 130a Abs. 1 SGB V (145,55 €) und des Apothekenabschlages (1,77 €) betragen die tatsächlichen Kosten für die GKV 2.392,96 €.

#### *Mepolizumab*

Für die größte Packung von Mepolizumab (Nucala®) mit 3 Fertigspritzen à 100 mg beträgt der Apothekenverkaufspreis 3.637,57 €. Da der Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V abgelöst wurde, ist lediglich der Apothekenabschlag von 1,77 € abzuziehen. Demnach entstehen der GKV somit tatsächliche Kosten in Höhe von 3.635,80 € pro Packung.

#### *Dupilumab*

Der Apothekenverkaufspreis für Dupilumab (Dupixent®) beträgt in der wirtschaftlichsten Packungsgröße für 6 Fertigspritzen à 200 mg sowie für 6 Fertigspritzen à 300 mg jeweils 4.527,90 €. Nach dem Abzug der Herstellerrabatte nach § 130a Abs. 1 SGB V (jeweils 262,00 €) und des Apothekenabschlages (jeweils 1,77 €) ergeben sich tatsächliche Kosten in Höhe von 4.264,13 € zu Lasten der GKV.

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

Im Folgenden werden die Kosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zVT unter Berücksichtigung des Jahresdurchschnittsverbrauchs in Packungen dargestellt. Die Anzahl der benötigten Packungen ergibt sich aus dem Jahresdurchschnittsverbrauch laut Tabelle 3-16 dividiert durch die Anzahl der Einzeldosen, Hübe, Fertigspritzen, Fertigpens oder Durchstechflaschen in der jeweiligen Packung. Es werden, wo nötig, die minimalen und maximalen Beträge gemäß der Verbräuche nach Tabelle 3-16 angezeigt.

Tabelle 3-18: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unter Berücksichtigung des Jahresverbrauchs an Packungen

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung	Kosten pro Packung (nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro)	Jahresdurchschnittsverbrauch in Packungen (ggf. Spanne)	AM-Kosten pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
IND/GLY/MF (Enerzair <sup>®</sup> Breezhaler <sup>®</sup> )	Apothekenverkaufspreis: 289,18 €	271,60 €	$\frac{365}{90}$	1.101,49 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<b>Hochdosierte ICS/LABA-Fixkombinationen</b>				
Beclometason/ Formoterol (z. B. FOSTER <sup>®</sup> )	Festbetrag: 220,92 €	202,10 €	$\frac{1.460}{240}$	1.229,44 €
Budesonid/ Formoterol (z. B. Bufori Easyhaler <sup>®</sup> )	Festbetrag: 144,64 €	132,01 €	Min.:	803,06 €
			$\frac{1.095}{180}$	
			Max.:	
			$\frac{1.460}{180}$	1.070,75 €
Fluticason/ Formoterol (flutiform <sup>®</sup> )	Festbetrag: 178,74 €	163,34 €	$\frac{1.460}{360}$	662,43 €
Fluticason/ Salmeterol (z. B. Viani <sup>®</sup> forte Diskus <sup>®</sup> )	Festbetrag: 130,28 €	118,81 €	$\frac{730}{180}$	481,84 €
Fluticason/ Vilanterol (z. B. Relvar <sup>®</sup> Ellipta <sup>®</sup> )	Festbetrag: 133,69 €	121,95 €	$\frac{365}{90}$	494,58 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung	Kosten pro Packung (nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro)	Jahresdurchschnittsverbrauch in Packungen (ggf. Spanne)	AM-Kosten pro Patient pro Jahr
<b>Hochdosierte ICS</b>				
Beclometason (z. B. Beclometason-ratiopharm®)	Festbetrag: 72,40 €	65,63 €	Min.:	
			$\frac{730}{400}$	119,77 €
			Max.:	
			$\frac{1.460}{400}$	239,55 €
Budesonid (z. B. Novopulmon® Novolizer®)	Festbetrag: 61,99 €	56,06 €	$\frac{1.460}{300}$	272,83 €
Ciclesonid (Alvesco®)	Festbetrag: 32,38 €	28,86 €	Min.:	
			$\frac{730}{120}$	175,57 €
			Max.:	
			$\frac{1.460}{120}$	351,13 €
Fluticason (z. B. Flutide® forte)	Festbetrag: 44,14 €	39,66 €	$\frac{730}{120}$	241,27 €
Mometason (ASMANEX® Twisthaler®)	Festbetrag: 25,62 €	22,64 €	$\frac{730}{60}$	275,45 €
<b>LABA</b>				
Salmeterol (z. B. Serevent® Diskus®)	Festbetrag: 64,41 €	58,29 €	Min.:	
			$\frac{730}{120}$	354,60 €
			Max.:	
			$\frac{1.460}{120}$	709,20 €
Formoterol (z. B. Formoterol Easyhaler®)	Festbetrag: 81,62 €	74,10 €	Min.:	
			$\frac{730}{180}$	300,52 €
			Max.:	
			$\frac{1.460}{180}$	601,03 €
<b>LAMA</b>				
Tiotropium (Spiriva® Respimat®)	Apotheken- verkaufspreis: 186,45 €	174,70 €	$\frac{730}{180}$	708,51 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung	Kosten pro Packung (nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro)	Jahresdurchschnittsverbrauch in Packungen (ggf. Spanne)	AM-Kosten pro Patient pro Jahr
Weitere Therapieoptionen				
Monoklonale Antikörper				
Omalizumab (Xolair®)	Apothekenverkaufspreis: 4.868,40 €	4.584,68 €	Min.:	5.960,08 €
			$\frac{13}{10}$	
			Max.:	
			$\frac{104}{10}$	47.680,67 €
Reslizumab (CINQAERO®)	Apothekenverkaufspreis: 1.150,99 €	1.084,46 €	$\frac{26}{2}$	14.097,98 €
	Apothekenverkaufspreis: 295,83 €	277,87 €	$\frac{13}{2}$	1.806,16 €
	Summe: 15.904,14 €			
Benralizumab (Fasenra®)	Apothekenverkaufspreis: 2.540,28 €	2.392,96 €	$\frac{6,5}{1}$	15.554,24 €
Mepolizumab (Nucala®)	Apothekenverkaufspreis: 3.637,57 €	3.635,80 €	$\frac{13}{3}$	15.755,13 €
Dupilumab (Dupixent®)	Apothekenverkaufspreis: 4.527,90 €	4.264,13 €	$\frac{26}{6}$	18.477,90 € <sup>1</sup>
<sup>1</sup> ) Die untere und obere Kostenspanne sind identisch. IND/GLY/MF: Dreier-Kombination aus Indacaterolacetat, Glycopyrroniumbromid und Mometasonfuroat, LABA: langwirksame Beta-2-Agonisten ( <i>long-acting beta-2 agonists</i> ), LAMA: langwirksame Muskarinrezeptorantagonisten ( <i>long-acting muscarinic antagonists</i> ), ICS: inhalative Kortikosteroide ( <i>inhaled corticosteroids</i> )				

Für die Berechnung der Arzneimittelkosten in Tabelle 3-18 wurde zunächst anhand des Verbrauchs die (ungerundete) Anzahl benötigter Packungen ermittelt. Mit der ermittelten Anzahl der benötigten Packungen wurden dann die Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

### 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei 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 zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.*

Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
IND/GLY/MF (Enerzair® Breezhaler®)	Gesamtpopulation	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	0	0
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<b>ICS/LABA-Fixkombinationen</b>				
Beclometason/ Formoterol (z. B. FOSTER®)	Gesamtpopulation	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	0	0

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung</b>	<b>Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.</b>	<b>Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr</b>
Budesonid/ Formoterol (z. B. Bufori Easyhaler®)	Gesamtpopulation	Es fallen keine zusätzlichen GKV- Leistungen an	0	0
Fluticason/ Formoterol (flutiform®)	Gesamtpopulation	Es fallen keine zusätzlichen GKV- Leistungen an	0	0
Fluticason/Salmeterol (z. B. Viani® Diskus®)	Gesamtpopulation	Es fallen keine zusätzlichen GKV- Leistungen an	0	0
Fluticason/Vilanterol (z. B. Relvar® Ellipta®)	Gesamtpopulation	Es fallen keine zusätzlichen GKV- Leistungen an	0	0
<b>ICS</b>				
Beclometason (z. B. Beclometason- ratiopharm®)	Gesamtpopulation	Es fallen keine zusätzlichen GKV- Leistungen an	0	0
Budesonid (z. B. Novopulmon® Novolizer®)	Gesamtpopulation	Es fallen keine zusätzlichen GKV- Leistungen an	0	0
Ciclesonid (Alvesco®)	Gesamtpopulation	Es fallen keine zusätzlichen GKV- Leistungen an	0	0
Fluticason (z. B. Flutide®)	Gesamtpopulation	Es fallen keine zusätzlichen GKV- Leistungen an	0	0
Mometason (ASMANEX® Twisthaler®)	Gesamtpopulation	Es fallen keine zusätzlichen GKV- Leistungen an	0	0
<b>LABA</b>				
Salmeterol (z. B. Serevent® Diskus®)	Gesamtpopulation	Es fallen keine zusätzlichen GKV- Leistungen an	0	0
Formoterol (z. B. Formoterol Easyhaler®)	Gesamtpopulation	Es fallen keine zusätzlichen GKV- Leistungen an	0	0

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
LAMA				
Tiotropium (Spiriva® Respimat®)	Gesamtpopulation	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	0	0
Weitere Therapieoptionen				
Monoklonale Antikörper				
Omalizumab (Xolair®)	Gesamtpopulation	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	0	0
Reslizumab (CINQAERO®)	Gesamtpopulation	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	0	0
Benralizumab (Fasenra®)	Gesamtpopulation	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	0	0
Mepolizumab (Nucala®)	Gesamtpopulation	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	0	0
Dupilumab (Dupixent®)	Gesamtpopulation	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	0	0
IND/GLY/MF: Dreier-Kombination aus Indacaterolacetat, Glycopyrroniumbromid und Mometasonfuroat, LABA: langwirksame Beta-2-Agonisten ( <i>long-acting beta-2 agonists</i> ), LAMA: langwirksame Muskarinrezeptorantagonisten ( <i>long-acting muscarinic antagonists</i> ), ICS: inhalative Kortikosteroide ( <i>inhaled corticosteroids</i> )				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Als Grundlage zur Bestimmung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dienen die aktuellen Fachinformationen der entsprechenden Arzneimittel [3-25].

Entsprechend den Vorgaben des G-BA sind zusätzlich notwendige GKV-Leistungen nur bei Vorliegen folgender Voraussetzungen anzusetzen:

- Bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestehen entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformationen regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlungen oder der Verordnung sonstiger Leistungen.
- Die berücksichtigten Kosten müssen mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar im Zusammenhang stehen.

Ärztliche Behandlungskosten, für Routineuntersuchungen anfallende Kosten sowie ärztliche Honorarleistungen werden nicht abgebildet.

Im vorliegenden Fall bestehen lediglich bei Omalizumab, Reslizumab, Mepolizumab und Dupilumab Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen. Der G-BA berücksichtigt in den Verfahren zu Reslizumab und Benralizumab keine dieser Leistungen bzw. Behandlungen als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, unter anderem da diese grundsätzlich nur einmalig und nicht regelmäßig unterschiedlich anfallen. Daher wird auch hier auf eine Anrechnung dieser Kosten verzichtet [28, 29].

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-19 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

<b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung</b>	<b>Kosten pro Leistung in Euro</b>
Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	0 €

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT entsprechend der Fachinformationen keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen (vgl. Beschlüsse zu Benralizumab und Reslizumab) [28, 29].

Geben Sie in Tabelle 3-21 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-19 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-20 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
IND/GLY/MF (Enerzair <sup>®</sup> Breezhaler <sup>®</sup> )	Gesamtpopulation	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	0 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
<b>ICS/LABA-Fixkombinationen</b>			
Beclometason/ Formoterol (z. B. FOSTER <sup>®</sup> )	Gesamtpopulation	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	0 €
Budesonid/ Formoterol (z. B. Bufori Easyhaler <sup>®</sup> )	Gesamtpopulation	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	0 €
Fluticason/ Formoterol (flutiform <sup>®</sup> )	Gesamtpopulation	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	0 €
Fluticason/Salmeterol (z. B. Viani <sup>®</sup> Diskus <sup>®</sup> )	Gesamtpopulation	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	0 €
Fluticason/Vilanterol (z. B. Relvar <sup>®</sup> Ellipta <sup>®</sup> )	Gesamtpopulation	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	0 €
<b>ICS</b>			
Beclometason (z. B. Beclometason-ratiopharm <sup>®</sup> )	Gesamtpopulation	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	0 €
Budesonid (z. B. Novopulmon <sup>®</sup> Novolizer <sup>®</sup> )	Gesamtpopulation	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	0 €
Ciclesonid (Alvesco <sup>®</sup> )	Gesamtpopulation	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	0 €

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Fluticason (z. B. Flutide®)	Gesamtpopulation	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	0 €
Mometason (ASMANEX® Twisthaler®)	Gesamtpopulation	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	0 €
LABA			
Salmeterol (z. B. Serevent® Diskus®)	Gesamtpopulation	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	0 €
Formoterol (z. B. Formoterol Easyhaler®)	Gesamtpopulation	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	0 €
LAMA			
Tiotropium (Spiriva® Respimat®)	Gesamtpopulation	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	0 €
Weitere Therapieoptionen			
Monoklonale Antikörper			
Omalizumab (Xolair®)	Gesamtpopulation	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	0 €
Reslizumab (CINQAERO®)	Gesamtpopulation	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	0 €
Benralizumab (Fasenra®)	Gesamtpopulation	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	0 €
Mepolizumab (Nucala®)	Gesamtpopulation	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	0 €
Dupilumab (Dupixent®)	Gesamtpopulation	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	0 €
IND/GLY/MF: Dreier-Kombination aus Indacaterolacetat, Glycopyrroniumbromid und Mometasonfuroat, LABA: langwirksame Beta-2-Agonisten ( <i>long-acting beta-2 agonists</i> ), LAMA: langwirksame Muskarinrezeptorantagonisten ( <i>long-acting muscarinic antagonists</i> ), ICS: inhalative Kortikosteroide ( <i>inhaled corticosteroids</i> )			

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-22 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
IND/GLY/MF (Enerzair® Breezhaler®)	Gesamtpopulation	1.101,49 €	0 €	0 €	1.101,49 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Hochdosierte ICS/LABA-Fixkombinationen					
Beclometason/Formoterol (z. B. FOSTER®)	Gesamtpopulation	1.229,44 €	0 €	0 €	1.229,44 €
Budesonid/Formoterol (z. B. Bufeni Easyhaler®)	Gesamtpopulation	Min.:			
		803,06 €	0 €	0 €	803,06 €
		Max.:			
		1.070,75 €	0 €	0 €	1.070,75 €
Fluticason/Formoterol (flutiform®)	Gesamtpopulation	662,43 €	0 €	0 €	662,43 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfsstufe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Fluticason/ Salmeterol (z. B. Viani® forte Diskus®)	Gesamt- population	481,84 €	0 €	0 €	481,84 €
Fluticason/ Vilanterol (z. B. Relvar® Ellipta®)	Gesamt- population	494,58 €	0 €	0 €	494,58 €
Hochdosierte ICS					
Beclometason (z. B. Beclometason- ratiopharm®)	Gesamt- population	Min.:			
		119,77 €	0 €	0 €	119,77 €
		Max.:			
		239,55 €	0 €	0 €	239,55 €
Budesonid (z. B. Novopulmon® Novolizer®)	Gesamt- population	272,83 €	0 €	0 €	272,83 €
Ciclesonid (Alvesco®)	Gesamt- population	Min.:			
		175,57 €	0 €	0 €	175,57 €
		Max.:			
		351,13 €	0 €	0 €	351,13 €
Fluticason (z. B. Flutide® forte)	Gesamt- population	241,27 €	0 €	0 €	241,27 €
Mometason (ASMANEX® Twisthaler®)	Gesamt- population	275,45 €	0 €	0 €	275,45 €

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfntaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
<b>LABA</b>					
Salmeterol (z. B. Serevent® Diskus®)	Gesamt-population	Min.:			
		354,60 €	0 €	0 €	354,60 €
		Max.:			
		709,20 €	0 €	0 €	709,20 €
Formoterol (z. B. Formoterol Easyhaler®)	Gesamt-population	Min.:			
		300,52 €	0 €	0 €	300,52 €
		Max.:			
		601,03 €	0 €	0 €	601,03 €
<b>LAMA</b>					
Tiotropium (Spiriva® Respimat®)	Gesamt-population	708,51 €	0 €	0 €	708,51 €
<b>Summe der Jahrestherapiekosten – zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
<b>Kombination aus hochdosierten ICS und LABA und LAMA</b>					
ICS + LABA + LAMA	Gesamt-population	Min.:			
		1.128,80 €	0 €	0 €	1.128,80 €
		Max.:			
		1.937,95 €	0 €	0 €	1.937,95 €
<b>Weitere Therapieoptionen</b>					
<b>Monoklonale Antikörper</b>					
Omalizumab (Xolair®)	Gesamt-population	Min.:			
		5.960,08 €	0 €	0 €	5.960,08 €
		Max.:			
		47.680,67 €	0 €	0 €	47.680,67 €
Reslizumab (CINQAERO®)	Gesamt-population	15.904,14 €	0 €	923 € <sup>1</sup>	16.827,14 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Benralizumab (Fasenra®)	Gesamt-population	15.554,24 €	0 €	0 €	15.554,24 €
Mepolizumab (Nucala®)	Gesamt-population	15.755,13 €	0 €	0 €	15.755,13 €
Dupilumab (Dupixent®)	Gesamt-population	18.477,90 €	0 €	0 €	18.477,90 €
<p><sup>1)</sup> entspricht 13-mal 71 €. Entsprechend Anlage 3 der Hilfstaxe, sind für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern pro applikationsfertiger Einheit 71 € abrechnungsfähig [30]. Bei Reslizumab, welches unter aseptischen Bedingungen zuzubereiten ist, fallen für den durchschnittlichen Patienten 13 Behandlungen im Jahr an.</p> <p>IND/GLY/MF: Dreier-Kombination aus Indacaterolacetat, Glycopyrroniumbromid und Mometasonfuroat, LABA: langwirksame Beta-2-Agonisten (<i>long-acting beta-2 agonists</i>), LAMA: langwirksame Muskarinrezeptorantagonisten (<i>long-acting muscarinic antagonists</i>), ICS: inhalative Kortikosteroide (<i>inhaled corticosteroids</i>)</p>					

Für die Berechnung der Arzneimittelkosten in Tabelle 3-22 wurde zunächst anhand des Verbrauchs die Anzahl der Packungen ermittelt (siehe auch Tabelle 3-18). Mit der ermittelten Anzahl der benötigten Packungen wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

### Summe der Jahrestherapiekosten – zweckmäßige Vergleichstherapie

Zusätzlich zur Darstellung der Jahrestherapiekosten der einzelnen Wirkstoffkomponenten werden die Jahrestherapiekosten dieser Komponenten aufsummiert dargestellt. Dabei ergibt sich jeweils eine Spanne aus der kostengünstigsten und teuersten Kombinationsmöglichkeit, welche die Kosten zur Behandlung aller Patienten abbildet.

Die untere Spanne der Kosten der Kombination aus hochdosierten ICS und LABA und LAMA von 1.128,80 € wird aus den Kosten von Beclometason (119,77 €) und Formoterol (300,52 €) sowie Tiotropium (708,51 €) gebildet. Die obere Spanne von 1.937,95 € ergibt sich aus den Kosten der Fixkombination Beclometason/Formoterol (1.229,44 €) und Tiotropium (708,51 €).

Ferner werden die unter „Weitere Therapieoptionen“ gelisteten monoklonalen Antikörper als Add-on Therapie zusätzlich zu den gezeigten Kombinationen aus hochdosierten ICS und LABA und LAMA verabreicht. In diesem Fall sind deren Kosten entsprechend mit den dargestellten Summen aufzusummieren.

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

*Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Der Versorgungsanteil von IND/GLY/MF kann anhand der folgenden Kriterien abgeschätzt werden:

- Patienten in der Zielpopulation von IND/GLY/MF (siehe Abschnitte 3.2.3 und 3.2.4)
- Aktuelle Versorgungssituation
- Anteile der Patienten mit Kontraindikation
- Anteile der Therapieabbrüche mit IND/GLY/MF
- Patientenpräferenzen

#### **Patienten in der Zielpopulation von IND/GLY/MF**

Die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation von IND/GLY/MF, d. h. erwachsene prävalente Asthma-Patienten mit Therapiestufe 4 bis 5 des medikamentösen Stufenschemas laut NVL 2018 [1] (deren Erkrankung mit einer Kombination aus hochdosierten ICS und LABA nicht ausreichend kontrolliert ist und bei denen im Vorjahr eine oder mehrere Asthma-Exazerbationen aufgetreten sind), wurde auf 101.755 [95 %-KI: 99.008; 104.559] Patienten in der GKV geschätzt (siehe Abschnitt 3.2.4).

#### **Aktuelle Versorgungssituation**

Für die Patienten im Anwendungsgebiet von IND/GLY/MF kommt nach dem Stufenschema der antiasthmatischen Langzeittherapie die Therapieeskalation mit einem LAMA zum Erreichen der Asthmakontrolle infrage und wird ausdrücklich für alle auf ICS und LABA unzureichend kontrollierte Patienten empfohlen (siehe Abbildung 3-1) [1]. Tiotropium war bislang das einzige in der Indikation Asthma zugelassene LAMA. Neben einer Behandlung mit IND/GLY/MF kommt somit für alle Patienten im Anwendungsgebiet eine freie Kombination aus ICS und LABA mit Tiotropium als Therapieoption in Betracht. IND/GLY/MF besitzt für alle Patienten im Anwendungsgebiet einen Vorteil gegenüber der Kombination aus ICS und LABA mit Tiotropium in patientenrelevanten Endpunkten bei einem vergleichbaren Sicherheitsprofil (siehe Ergebnisdarstellung der ARGON-Studie in Modul 4A).

Zudem kann für einen Teil der Patienten im Anwendungsgebiet von IND/GLY/MF eine Behandlungsintensivierung mit Antikörpern grundsätzlich infrage kommen. Derzeit spielt dieses Regime in der Versorgung jedoch eine eher untergeordnete Rolle.

### **Anteile der Patienten mit Kontraindikation**

IND/GLY/MF ist generell gut verträglich. Es liegen keine Angaben zu Patientenzahlen mit Kontraindikationen vor. Da der Anteil als gering eingeschätzt wird, kann er daher vernachlässigt werden.

### **Anteile der Therapieabbrüche mit IND/GLY/MF**

Angaben zur Abbruchrate in der medizinischen Praxis liegen nicht vor; daher wird auf die Angaben der Phase III-Studie zu IND/GLY/MF, ARGON, zurückgegriffen. Dort haben < 1,0 % der Patienten unter Behandlung mit IND/GLY/MF die Studie vorzeitig wegen unerwünschter Ereignisse abgebrochen. Dieser Anteil ist sehr gering und ähnlich hoch wie im Vergleichsarm der Studie und kann daher vernachlässigt werden.

### **Patientenpräferenzen**

IND/GLY/MF wird – anders als die Kombination aus ICS und LABA mit Tiotropium – einmal täglich in einem einzigen Inhalator appliziert; dieses klar umfasste Therapieregime kann die Lebensqualität (Verbesserung im AQLQ und im *St. George's Respiratory Questionnaire* [SGRQ] mit IND/GLY/MF im Vergleich zur zVT in der ARGON-Studie) und möglicherweise die Therapieadhärenz der Patienten erhöhen [31, 32]. Konkrete Daten zu Patientenpräferenzen liegen nicht vor, sodass keine datenbasierte Aussage zu Patientenpräferenzen gegeben werden kann.

### **Fazit zu den Versorgungsanteilen**

Der Anteil, den IND/GLY/MF bei der Versorgung von Patienten, deren Asthma mit hochdosierten ICS und LABA nicht adäquat kontrolliert ist und bei denen im Vorjahr eine oder mehrere Asthma-Exazerbationen aufgetreten sind (Stufe 4 und 5 der NVL 2018 [1]), könnte aufgrund

- des überzeugenden Wirksamkeits-/Sicherheitsprofils (siehe Ergebnisdarstellung der Studie ARGON in Modul 4A),
- der limitierten weiteren Therapieoptionen für Patienten im Anwendungsgebiet von IND/GLY/MF,
- sowie der klareren Handhabung durch eine einmal tägliche Applikation in einem einzigen Inhalator

im ersten Jahr nach Markteinführung einen relevanten Versorgungsanteil des relativ eng umrissenen Anwendungsgebietes unter den schweren Asthmatikern einnehmen. Dieser ist derzeit allerdings nur schwer abschätzbar und deshalb zu diesem Zeitpunkt nicht quantifizierbar.

*Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Es wird davon ausgegangen, dass IND/GLY/MF einen relevanten Versorgungsanteil innerhalb einnehmen wird, der sich allerdings zu diesem Zeitpunkt noch nicht quantifizieren lässt. Eine abschließende Quantifizierung der Jahrestherapiekosten ist derzeit somit nicht möglich.

### **3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Die Informationsbeschaffung für den Abschnitt 3.3 hat zum Ziel, valide Quellen zu Behandlungsmodus und -dauer, Verbrauch und Preisen der zu bewertenden Therapie sowie der zVT zu identifizieren, um somit eine realistische Einschätzung der zu erwartenden Jahrestherapiekosten für die GKV zu ermöglichen.

Die relevanten Informationen zu Dosierungen und Therapieschemata, um Behandlungsdauer und Verbrauch bestimmen zu können, wurden den Fachinformationen des zu bewertenden Arzneimittels (Enerzair<sup>®</sup> Breezhaler<sup>®</sup>), der zVT sowie der in der Indikation Asthma zugelassenen monoklonalen Antikörper (weitere Therapieoptionen) entnommen. Zudem wurde die relevante deutsche Leitlinie (NVL 2018) zur Konkretisierung der erforderlichen hohen Dosierungsgrenze der ICS und ICS/LABA-Fixkombinationen verwendet.

Die Kosten des zu bewertenden Arzneimittels, der zVT und der weiteren Therapieoptionen wurden der Lauer-Taxe entnommen, zuletzt abgefragt am 01.07.2020. Die Kosten wurden nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte unter Berücksichtigung der Vorgaben in den Paragraphen § 130 SGB V und § 130a SGB V bestimmt. Die Angaben im Abschnitt zu den Jahrestherapiekosten (siehe Abschnitt 3.3.5) resultieren aus der Zusammenführung der Informationen aus den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4.

Darüber hinaus wurden Informationen aus Dokumenten bestehender Beschlüsse des G-BA zur frühen Nutzenbewertung herangezogen.

### 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2018): Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma - Langfassung, 3. Auflage, Version 1. [Zugriff: 06.08.2019]. URL: <https://www.leitlinien.de/nvl/asthma>.
2. Novartis Pharma GmbH (2020): Enerzair<sup>®</sup> Breezhaler<sup>®</sup>; Fachinformation. Stand: Juli 2020. [Zugriff: 23.07.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
3. Chiesi GmbH (2015): FOSTER<sup>®</sup> 200 Mikrogramm/6 Mikrogramm pro Inhalation Druckgasinhalation, Lösung; Fachinformation. Stand: November 2018 [Zugriff: 15.10.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Chiesi GmbH (2006): Foster<sup>®</sup> 100/6 Mikrogramm Druckgasinhalation; Fachinformation. Stand: Oktober 2018 [Zugriff: 15.10.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. Orion Corporation (2016): Bufori Easyhaler 320 Mikrogramm/9 Mikrogramm pro Inhalation Pulver zur Inhalation; Fachinformation. Stand: Dezember 2017 [Zugriff: 15.10.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
6. Orion Corporation (2016): Bufori Easyhaler 160 Mikrogramm/4,5 Mikrogramm pro Inhalation Pulver zur Inhalation; Fachinformation. Stand: Dezember 2017 [Zugriff: 15.10.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
7. Mundipharma GmbH (2012): flutiform<sup>®</sup> 125 Mikrogramm/5 Mikrogramm pro Sprühstoß Druckgasinhalation, Suspension; Fachinformation. Stand: Oktober 2018 [Zugriff: 15.10.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
8. Mundipharma GmbH (2012): flutiform<sup>®</sup> 250 Mikrogramm/10 Mikrogramm pro Sprühstoß Druckgasinhalation, Suspension; Fachinformation. Stand: Oktober 2018 [Zugriff: 15.10.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
9. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (GSK) (1999): Viani Diskus; Fachinformation. Stand: März 2018 [Zugriff: 14.10.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
10. GlaxoSmithKline (Ireland) Limited (2013): Relvar Ellipta 184 Mikrogramm/22 Mikrogramm, einzeldosiertes Pulver zur Inhalation; Fachinformation. Stand: Dezember 2018 [Zugriff: 15.10.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

11. ratiopharm GmbH (2002): Beclometason-ratiopharm<sup>®</sup> Dosieraerosol; Fachinformation. Stand: Mai 2017 [Zugriff: 15.10.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
12. MEDA Pharma GmbH & Co. KG (2004): Novopulmon<sup>®</sup> 200 Mikrogramm Novolizer<sup>®</sup>; Novopulmon<sup>®</sup> 400 Mikrogramm Novolizer<sup>®</sup>; Fachinformation. Stand: November 2017 [Zugriff: 15.10.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
13. Astra Zeneca GmbH (2005): Alvesco<sup>®</sup> 80 Mikrogramm und 160 Mikrogramm Druckgasinhalation, Lösung; Fachinformation. Stand: April 2019 [Zugriff: 15.10.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
14. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (GSK) (1994): Flutide Diskus; Fachinformation. Stand: Juli 2017 [Zugriff: 15.10.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
15. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (GSK) (1997): Flutide 125 µg/Flutide forte 250 µg Dosier-Aerosol; Fachinformation. Stand: Mai 2018 [Zugriff: 15.10.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
16. MSD Sharp & Dohme GmbH (2002): ASMANEX<sup>®</sup> Twisthaler<sup>®</sup>; Fachinformation. Stand: November 2017 [Zugriff: 09.08.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
17. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (GSK) (1995): Serevent Dosier-Aerosol, Serevent Diskus; Fachinformation. Stand: Mai 2018 [Zugriff: 12.08.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
18. Orion Corporation (2005): Formoterol Easyhaler<sup>®</sup> 12 Mikrogramm/Dosis, Pulver zur Inhalation; Fachinformation. Stand: April 2018 [Zugriff: 15.10.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
19. Boehringer Ingelheim International GmbH (2007): Spiriva<sup>®</sup> Respimat<sup>®</sup>; Fachinformation. Stand: Oktober 2018 [Zugriff: 14.10.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
20. Novartis Europharm Limited (2005): Xolair<sup>®</sup> 75 mg Injektionslösung; Fachinformation. Stand: Juni 2019 [Zugriff: 09.10.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
21. Teva B.V. (2016): CINQAERO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: September 2018 [Zugriff: 09.10.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
22. Astra Zeneca GmbH (2018): Fasenra<sup>®</sup> 30 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Fasenra<sup>®</sup> 30 mg Injektionslösung in einem Fertigpen; Fasenra<sup>®</sup> 30 mg Injektionslösung in einem Fertigpen; Fachinformation. Stand: Juni 2019 [Zugriff: 15.10.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
23. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (GSK) (2015): Nucala 100 mg Injektionslösung im Fertigpen; Nucala 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: August 2019 [Zugriff: 15.10.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
24. sanofi-aventis groupe (2017): Dupixent<sup>®</sup> 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Dupixent<sup>®</sup> 200 mg Injektionslösung im Fertigpen; Fachinformation. Stand: Dezember 2019 [Zugriff: 17.03.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
25. sanofi-aventis groupe (2017): Dupixent<sup>®</sup> 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Dupixent<sup>®</sup> 300 mg Injektionslösung im Fertigpen; Fachinformation. Stand: Dezember 2019 [Zugriff: 17.03.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
26. Statistisches Bundesamt (2019): Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht; Jahr 2017. [Zugriff: 15.10.2019]. URL: <http://www.gbe-bund.de/>.
27. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2017): IQWiG-Berichte – Nr. 505, Reslizumab (Asthma) – Nutzenbewertung gemäß § 35a

- SGB V. [Zugriff: 04.11.2019]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/274/#nutzenbewertung>.
28. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Reslizumab. [Zugriff: 04.11.2019]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/274/#beschluesse>.
  29. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Benralizumab. [Zugriff: 04.11.2019]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/347/#beschluesse>.
  30. Spitzenverband Bund der Krankenkassen (GKV-SV) (2018): Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung von Stoffen und Zubereitungen aus Stoffen; i. d. F. des rechtskräftigen Schiedsspruches vom 19.01.2018 (Stand 31.01.2018) – gültig mit Wirkung ab dem 01.02.2018 –. [Zugriff: 06.11.2019]. URL: [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/arzneimittel/rahmenvertrage/hilfstaxe/AM\\_20200301\\_Gesamtversion\\_Anlage\\_3\\_idF\\_der\\_10.Ergaenzungsvereinbarung.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertrage/hilfstaxe/AM_20200301_Gesamtversion_Anlage_3_idF_der_10.Ergaenzungsvereinbarung.pdf).
  31. Ingersoll KS, Cohen J (2008): The impact of medication regimen factors on adherence to chronic treatment: a review of literature. *Journal of behavioral medicine*; 31(3):213-24.
  32. Breekveldt-Postma NS, Koerselman J, Erkens JA, van der Molen T, Lammers JW, Herings RM (2008): Treatment with inhaled corticosteroids in asthma is too often discontinued. *Pharmacoepidemiology and drug safety*; 17(4):411-22.

### 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

#### 3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die folgenden Angaben sind den entsprechenden Abschnitten der Fachinformation von IND/GLY/MF (Enerzair<sup>®</sup> Breezhaler<sup>®</sup>) entnommen [1].

**Dosierung und Art der Anwendung (gemäß Abschnitt 4.2 der Fachinformation)*****Dosierung***

Die empfohlene Dosis beträgt eine Kapsel, einmal täglich inhaliert.

Die empfohlene Höchstdosis 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.

***Besondere Patientengruppen******Ältere Patienten***

Bei älteren Patienten (ab 65 Jahren) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

***Nierenfunktionsstörung***

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder terminaler dialysepflichtiger Niereninsuffizienz ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation).

***Leberfunktionsstörung***

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Zur Anwendung des Arzneimittels bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung liegen keine Daten vor. Daher ist es bei dieser Patientengruppe nur anzuwenden, wenn der erwartete Nutzen das mögliche Risiko überwiegt (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

***Kinder und Jugendliche***

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Enerzair Breezhaler bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

***Art der Anwendung***

Nur zur Inhalation. Die Kapseln dürfen nicht geschluckt werden.

Die Kapseln dürfen nur mit dem Inhalator angewendet werden (siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation), der in jeder neu verordneten Packung enthalten ist.

Der Patient ist in die sachgerechte Anwendung des Arzneimittels einzuweisen. Patienten, die keine Verbesserung der Atmung feststellen, sollten befragt werden, ob sie das Arzneimittel schlucken, anstatt es zu inhalieren.

Die Kapseln dürfen erst unmittelbar vor der Anwendung aus der Blisterpackung entnommen werden.

Der Patient ist anzuweisen, sich nach der Inhalation den Mund mit Wasser auszuspülen, ohne es zu schlucken (siehe Abschnitte 4.4 und 6.6 der Fachinformation).

Hinweise zur Handhabung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation.

***Hinweise für Patienten, die einen Sensor in Verbindung mit dem Enerzair® Breezhaler® benutzen***

Die Packung kann einen elektronischen Sensor enthalten, der an der Unterseite des Inhalators aufgesteckt wird.

Der Sensor und die App sind keine Voraussetzung für die Verabreichung des Arzneimittels an den Patienten. Der Sensor und die App bestimmen oder beeinflussen in keiner Weise die Abgabe des Arzneimittels durch den Inhalator.

Der behandelnde Arzt kann mit dem Patienten besprechen, ob die Verwendung des Sensors und der App sinnvoll ist.

Ausführliche Anweisungen zur Verwendung des Sensors und der App sind der Gebrauchsanleitung zu entnehmen, die in der Sensorpackung enthalten und in der App abrufbar ist.

**Gegenanzeigen (gemäß Abschnitt 4.3 der Fachinformation)**

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

**Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (gemäß Abschnitt 4.4 der Fachinformation)**

***Verschlechterung der Krankheit***

Dieses Arzneimittel ist nicht zur Behandlung akuter Asthmasymptome einschließlich akuter Bronchospasmus-Anfälle einzusetzen; hierfür ist ein kurzwirksamer Bronchodilatator erforderlich. Eine vermehrte Anwendung von kurzwirksamen Bronchodilatoren zur Linderung von Symptomen deutet auf eine Verschlechterung und abnehmende Krankheitskontrolle hin und sollte Anlass zu einer ärztlichen Untersuchung geben.

Der Patient soll die Behandlung nicht ohne ärztliche Aufsicht beenden, da nach dem Absetzen die Symptome wieder auftreten können.

Es wird empfohlen, die Behandlung mit diesem Arzneimittel nicht abrupt zu beenden. Wenn ein Patient die Behandlung als unwirksam empfindet, ist die Behandlung fortzusetzen und

ärztlicher Rat einzuholen. Der zunehmende Einsatz von Bedarfsmedikation (Bronchodilatoren) deutet auf eine Verschlechterung der Grunderkrankung hin und rechtfertigt eine Neubewertung der Therapie. Eine plötzliche und fortschreitende Verschlechterung der Asthmasymptome ist potenziell lebensbedrohlich, und der Patient hat sich dringend einer medizinischen Beurteilung zu unterziehen.

### ***Überempfindlichkeit***

Nach der Anwendung dieses Arzneimittels sind unmittelbare Überempfindlichkeitsreaktionen (Soforttyp) beobachtet worden. Falls Anzeichen auftreten, die auf eine allergische Reaktion hindeuten, insbesondere Angioödeme (Schwierigkeiten beim Atmen oder Schlucken, Anschwellen von Zunge, Lippen und Gesicht), Urtikaria oder Hautausschlag, muss die Behandlung sofort abgesetzt und eine anderweitige Behandlung eingeleitet werden.

### ***Paradoxe Bronchospasmus***

Wie auch andere Inhalationstherapien kann die Anwendung dieses Arzneimittels zu paradoxen Bronchospasmen führen, die lebensbedrohlich sein können. Sollte ein paradoxer Bronchospasmus auftreten, muss die Anwendung sofort abgesetzt und eine Alternativbehandlung eingeleitet werden.

### ***Kardiovaskuläre Wirkungen***

Wie andere Arzneimittel, die beta-2-adrenerge Agonisten enthalten, kann dieses Arzneimittel bei manchen 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 Wirkungen 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-adrenerge Agonisten ansprechen, ist dieses Arzneimittel mit Vorsicht anzuwenden.

Patienten mit instabiler ischämischer Herzerkrankung, zurückliegendem Herzinfarkt in den letzten 12 Monaten, linksventrikulärer Herzinsuffizienz der NYHA (*New York Heart Association*)-Klasse III/IV, Arrhythmien, unkontrollierter Hypertonie, zerebrovaskulärer Erkrankung, zurückliegendem Long-QT-Syndrom sowie Patienten, die Arzneimittel anwenden, die bekanntermaßen das QTc-Intervall verlängern, wurden von den Studien des klinischen Entwicklungsprogramms von Indacaterol/Glycopyrronium/Mometasonfuroat ausgeschlossen. Deshalb liegen für diese Patientengruppen keine Daten zur Sicherheit vor.

Darüber hinaus wurde berichtet, dass beta-2-adrenerge Agonisten Veränderungen des Elektrokardiogramm (EKG)-Musters verursachen, beispielsweise eine Abflachung der T-Welle, Verlängerung des QT-Intervalls oder eine ST-Streckensenkung. Die klinische Relevanz dieser Befunde ist nicht geklärt.

Langwirksame beta-2-adrenerge Agonisten (LABA) oder LABA-haltige Kombinationsarzneimittel wie Enerzair<sup>®</sup> Breezhaler<sup>®</sup> sind daher mit Vorsicht bei Patienten anzuwenden, bei denen eine Verlängerung des QT-Intervalls bekannt ist oder vermutet wird, oder die mit Arzneimitteln behandelt werden, die das QT-Intervall beeinflussen.

### ***Hypokaliämie bei Beta-Agonisten***

Beta-2-adrenerge Agonisten können bei manchen Patienten eine signifikante Hypokaliämie hervorrufen, die möglicherweise unerwünschte kardiovaskuläre Wirkungen verursachen kann. Der Abfall des Serumkaliums ist üblicherweise vorübergehend und erfordert keine Supplementierung. Bei Patienten mit schwerem Asthma kann sich die Hypokaliämie durch Hypoxie und die Begleitbehandlung verstärken, was die Anfälligkeit für Herzrhythmusstörungen erhöhen kann (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

In klinischen Studien zu Indacaterol/Glycopyrronium/Mometasonfuroat wurden in der empfohlenen therapeutischen Dosis keine klinisch bedeutsamen Fälle von Hypokaliämie beobachtet.

### ***Hyperglykämie***

Die Inhalation hoher Dosen von beta-2-adrenergen Agonisten und Kortikosteroiden kann möglicherweise zu einem Anstieg des Blutzuckerspiegels führen. Bei Patienten mit Diabetes sollte der Blutzuckerspiegel nach Beginn der Behandlung engmaschiger überwacht werden.

Dieses Arzneimittel wurde bei Patienten mit Typ-I-Diabetes oder unkontrolliertem Typ-II-Diabetes nicht untersucht.

### ***Anticholinerge Wirkungen von Glycopyrronium***

Wie andere Anticholinergika ist dieses Arzneimittel bei Patienten mit Engwinkelglaukom oder Harnverhalt nur mit Vorsicht anzuwenden.

Die Patienten sind über die Krankheitszeichen und Symptome eines akuten Engwinkelglaukoms aufzuklären und anzuweisen, die Behandlung zu beenden und sofort ärztliche Hilfe zu suchen, sobald eines dieser Krankheitszeichen oder Symptome auftritt.

### ***Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung***

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate unter 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), einschließlich dialysepflichtiger Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz, ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2 der Fachinformation).

### ***Prävention von oropharyngealen Infektionen***

Um das Risiko einer oropharyngealen Candidainfektion zu verringern, ist der Patient anzuweisen, nach der Inhalation der verordneten Dosis den Mund mit Wasser zu spülen oder zu gurgeln, ohne es zu schlucken, oder sich die Zähne zu putzen.

### ***Systemische Effekte von Kortikosteroiden***

Inhalative Kortikosteroide können systemische Auswirkungen hervorrufen, insbesondere wenn sie in hohen Dosen über längere Zeit angewendet werden. Solche Auswirkungen sind deutlich weniger wahrscheinlich als bei oralen Kortikosteroiden und können je nach Patient und angewendetem Kortikosteroid-Präparat unterschiedlich ausfallen.

Zu den möglichen systemischen Wirkungen gehören das Cushing-Syndrom, Cushing-ähnliche Merkmale, Nebennierenrindensuppression, Wachstumsverzögerung bei Kindern und Jugendlichen, Abnahme der Knochenmineraldichte, Katarakt, Glaukom und seltener eine Reihe von Auswirkungen auf die Psyche und das Verhalten, einschließlich psychomotorische Hyperaktivität, Schlafstörungen, Angst, Depression oder Aggression (insbesondere bei Kindern). Aus diesem Grund ist es wichtig, dass die Dosis des inhalativen Kortikosteroids auf die niedrigste Dosis titriert wird, bei der eine wirksame Asthmakontrolle aufrechterhalten wird.

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

Bei Patienten mit Lungentuberkulose oder Patienten mit chronischen oder unbehandelten Infektionen sollte dieses Arzneimittel mit besonderer Vorsicht angewendet werden.

### ***Sonstige Bestandteile***

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

### **Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen (gemäß Abschnitt 4.5 der Fachinformation)**

Es wurden keine spezifischen Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Indacaterol/Glycopyrronium/Mometasonfuroat durchgeführt. Die Informationen zu potenziellen Wechselwirkungen basieren auf dem Wechselwirkungspotenzial der Einzelwirkstoffe.

### ***Arzneimittel, die bekanntermaßen das QTc-Intervall verlängern***

Wie andere Arzneimittel, die beta-2-adrenerge Agonisten enthalten, ist dieses Arzneimittel nur mit Vorsicht gleichzeitig mit Monoaminoxidase-Hemmern, trizyklischen Antidepressiva oder sonstigen Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern, anzuwenden. Jegliche Auswirkungen dieser Arzneimittel auf das QT-Intervall können sonst verstärkt werden. Arzneimittel, von denen bekannt ist, dass sie das QT-Intervall verlängern, können das Risiko für ventrikuläre Arrhythmie erhöhen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 der Fachinformation).

***Kaliumsenkende Behandlung***

Bei gleichzeitiger kaliumsenkender Behandlung mit Methylxanthin-Derivaten, Steroiden oder nicht-kaliumsparenden Diuretika kann sich eine durch beta-2-adrenerge Agonisten möglicherweise hervorgerufene Hypokaliämie verstärken (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

***Beta-Blocker***

Beta-Blocker können die Wirkung von beta-2-adrenergen Agonisten abschwächen bzw. antagonisieren. Dieses Arzneimittel sollte daher nicht gemeinsam mit beta-adrenergen Blockern angewendet werden, es sei denn, ihre Anwendung ist klinisch zwingend begründet. Sofern erforderlich, sollten kardioselektive Beta-Blocker bevorzugt werden, wenngleich auch diese mit Vorsicht anzuwenden sind.

***Wechselwirkungen mit Inhibitoren von CYP3A4 und P-Glykoprotein***

Die Inhibition von CYP3A4 und P-Glykoprotein (P-gp) hat keine Auswirkungen auf die Sicherheit von Enerzair® Breezhaler® in therapeutischer Dosierung.

Die Inhibierung der Hauptkomponenten der Indacaterol-Clearance (CYP3A4 und P-gp) und der Mometasonfuroat-Clearance (CYP3A4) erhöht die systemische Wirkstoffkonzentration von Indacaterol bis auf das Zweifache.

Klinisch bedeutsame Interaktionen von Mometasonfuroat sind angesichts der sehr niedrigen Plasmakonzentration bei inhalativer Anwendung als unwahrscheinlich zu betrachten. Es könnte jedoch ein Potenzial für eine erhöhte systemische Mometasonfuroat-Exposition entstehen, wenn gleichzeitig starke CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Nelfinavir, Ritonavir, Cobicistat) angewendet werden.

***Cimetidin oder andere Inhibitoren des organischen Kationentransports***

In einer klinischen Studie mit gesunden Probanden bewirkte Cimetidin – ein Inhibitor des organischen Kationentransports, der mutmaßlich an der renalen Ausscheidung von Glycopyrronium beteiligt ist – eine Erhöhung der Gesamtexposition (AUC, *area under the curve*) von Glycopyrronium um 22 % und eine Verringerung der renalen Clearance um 23 %. Dem Ausmaß dieser Veränderungen nach zu urteilen, sind bei gleichzeitiger Anwendung von Glycopyrronium und Cimetidin oder anderen Inhibitoren des organischen Kationentransports keine klinisch relevanten Wechselwirkungen zu erwarten.

***Andere langwirksame Muskarin-Antagonisten oder langwirksame Beta-2-Adrenozeptor-Agonisten***

Die gleichzeitige Anwendung dieses Arzneimittels mit anderen Arzneimitteln, die langwirksame Muskarinrezeptor-Antagonisten oder langwirksame beta-2-adrenerge Agonisten enthalten, ist nicht untersucht worden und wird nicht empfohlen, da sie etwaige Nebenwirkungen verstärken könnte (siehe Abschnitte 4.8 und 4.9 der Fachinformation).

**Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit (gemäß Abschnitt 4.6 der Fachinformation)****Schwangerschaft**

Für die Anwendung von Enerzair<sup>®</sup> Breezhaler<sup>®</sup> oder von seinen Einzelkomponenten (Indacaterol, Glycopyrronium und Mometasonfuroat) bei schwangeren Frauen liegen keine ausreichenden Daten vor, um bestimmen zu können, ob ein Risiko vorliegt.

Bei Ratten und Kaninchen wirkten Indacaterol und Glycopyrronium nach subkutaner oder inhalativer Anwendung nicht teratogen (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). In tierexperimentellen Reproduktionsstudien an trächtigen Mäusen, Ratten und Kaninchen führte Mometasonfuroat zu vermehrten fetalen Fehlbildungen und reduziertem fetalen Überleben und Wachstum.

Wie andere Arzneimittel, die beta-2-adrenerge Agonisten enthalten, kann Indacaterol aufgrund der relaxierenden Wirkung auf die glatte Muskulatur des Uterus die Wehentätigkeit hemmen.

Dieses Arzneimittel sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der erwartete Nutzen für die Patientin das potenzielle Risiko für den Fetus rechtfertigt.

**Stillzeit**

Es liegen keine Informationen zum Vorliegen von Indacaterol, Glycopyrronium oder Mometasonfuroat in der Muttermilch beim Menschen vor und darüber, welche Auswirkungen sie auf den Säugling oder die Milchbildung haben. Andere inhalative Kortikosteroide, die Mometasonfuroat ähneln, werden beim Menschen in die Muttermilch abgegeben. Bei laktierenden Ratten sind Indacaterol, Glycopyrronium und Mometasonfuroat in der Milch nachgewiesen worden. In der Milch laktierender Ratten erreichte Glycopyrronium nach intravenöser Anwendung eine bis zu 10-mal höhere Konzentration als im Blut des Muttertieres.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist, oder ob auf die Behandlung verzichtet werden soll/die Behandlung zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

**Fertilität**

Studien zur Reproduktionstoxizität und andere tierexperimentelle Daten ergaben keine Hinweise auf Bedenken hinsichtlich der männlichen oder weiblichen Fertilität.

**Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen (gemäß Abschnitt 4.7 der Fachinformation)**

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

**Nebenwirkungen (gemäß Abschnitt 4.8 der Fachinformation)****Zusammenfassung des Sicherheitsprofils**

Die über einen Zeitraum von 52 Wochen am häufigsten aufgetretenen Nebenwirkungen waren Asthma (Exazerbationen) (41,8 %), Nasopharyngitis (10,9 %), Infektionen der oberen Atemwege (5,6 %) und Kopfschmerzen (4,2 %).

**Tabellarische Zusammenfassung von Nebenwirkungen**

Die Nebenwirkungen (UAWs) sind nach MedDRA-Systemorganklassen geordnet aufgelistet (siehe Tabelle 3-23). Die Angaben zur Häufigkeit der UAWs basieren auf der IRIDIUM-Studie. Innerhalb jeder Systemorganklasse sind die Nebenwirkungen in abnehmender Reihenfolge ihrer Häufigkeit aufgeführt. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen in abnehmender Reihenfolge ihres Schweregrades angegeben. Dabei basieren die jeweiligen Häufigkeitsangaben der einzelnen Nebenwirkungen auf folgender Konvention (CIOMS III): Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ).

Tabelle 3-23: Tabellarische Zusammenfassung von Nebenwirkungen (gemäß Abschnitt 4.8 der Fachinformation)

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeitskategorie
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Nasopharyngitis	Sehr häufig
	Infektion der oberen Atemwege	Häufig
	Candidiasis* <sup>1</sup>	Häufig
	Harnwegsinfektion* <sup>2</sup>	Häufig
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit* <sup>3</sup>	Häufig
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hyperglykämie* <sup>4</sup>	Gelegentlich
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerz* <sup>5</sup>	Häufig
Augenerkrankungen	Katarakt	Gelegentlich
Herzkrankungen	Tachykardie* <sup>6</sup>	Häufig
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Asthma (Exazerbation)	Sehr häufig
	Schmerzen im Oropharynx* <sup>7</sup>	Häufig
	Husten	Häufig
	Dysphonie	Häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Gastroenteritis* <sup>8</sup>	Häufig
	Mundtrockenheit* <sup>9</sup>	Gelegentlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Ausschlag* <sup>10</sup>	Gelegentlich
	Pruritus* <sup>11</sup>	Gelegentlich
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems* <sup>12</sup>	Häufig
	Muskelkrämpfe	Häufig

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeitskategorie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Dysurie	Gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber	Häufig
<p>*: Zusammenfassung von Bevorzugten Bezeichnungen (<i>Preferred Terms</i>, PT):</p> <p>1) Orale Candidiasis, Candidose des Oropharynx.</p> <p>2) Asymptomatische Bakteriurie, Bakteriurie, Zystitis, Urethritis, Harnwegsinfektion, virale Harnwegsinfektion.</p> <p>3) Medikamentenausschlag, Arzneimittelüberempfindlichkeit, Überempfindlichkeit, Ausschlag, Ausschlag mit Juckreiz, Urtikaria.</p> <p>4) Glukose im Blut erhöht, Hyperglykämie.</p> <p>5) Kopfschmerzen, Spannungskopfschmerz.</p> <p>6) Sinustachykardie, supraventrikuläre Tachykardie, Tachykardie.</p> <p>7) Schmerzhaftes Schlucken (Odynophagie), Beschwerden im Oropharynx, Schmerzen im Oropharynx, Rachenreizung.</p> <p>8) Chronische Gastritis, Enteritis, Gastritis, Gastroenteritis, gastrointestinale Entzündung.</p> <p>9) Mundtrockenheit, Halstrockenheit.</p> <p>10) Medikamentenausschlag, Ausschlag, papulöser Ausschlag, Ausschlag mit Juckreiz.</p> <p>11) Augenjucken, Pruritus, genitaler Pruritus.</p> <p>12) Rückenschmerzen, Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend, Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems, Myalgie, Nackenschmerzen.</p>		

### ***Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen***

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de), anzuzeigen.

### **Überdosierung (gemäß Abschnitt 4.9 der Fachinformation)**

Bei Verdacht auf Überdosierung sind allgemeine supportive Maßnahmen und eine symptomatische Behandlung einzuleiten.

Bei einer Überdosis sind Anzeichen, Symptome und Nebenwirkungen zu erwarten, die der pharmakologischen Aktivität der einzelnen Wirkstoffe entsprechen (z. B. Tachykardie, Tremor, Palpitationen, Kopfschmerz, Übelkeit, Erbrechen, Benommenheit, ventrikuläre Arrhythmie, metabolische Azidose, Hypokaliämie, Hyperglykämie, erhöhter Augeninnendruck [verursacht Schmerzen, Sehstörungen oder Rötung des Auges], Obstipation oder Schwierigkeiten bei der Blasenentleerung, Suppression der Funktion der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse).

Die Anwendung kardioselektiver Beta-Blocker kann zur Behandlung beta-2-adrenerger Wirkungen in Erwägung gezogen werden, jedoch nur unter Aufsicht eines Arztes und mit äußerster Vorsicht, da die Anwendung von Beta-2-Blockern einen Bronchospasmus auslösen kann. In schweren Fällen sollte die Behandlung stationär erfolgen.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Der beschriebene Zusatznutzen erstreckt sich auf die gesamte Zielpopulation von IND/GLY/MF. Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### **3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen**

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Das Arzneimittel ist verschreibungspflichtig [2, 3].

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Der beschriebene Zusatznutzen erstreckt sich auf die gesamte Zielpopulation von IND/GLY/MF. Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### **3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels**

*Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Der EPAR zu IND/GLY/MF (Enerzair<sup>®</sup> Breezhaler<sup>®</sup>) enthält keinen Anhang IV, es ergeben sich somit keine weiteren Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels [2].

Im Rahmen regulärer *Periodic Safety Update Reports* (PSURs) wird das Auftreten von Knochenbrüchen und Leitungsanomalien bei der Anwendung von IND/GLY/MF überwacht [2].

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Der beschriebene Zusatznutzen erstreckt sich auf die gesamte Zielpopulation von IND/GLY/MF. Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

*Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die Maßnahmen zur Risikominimierung sind dem *Risk-Management-Plan* von IND/GLY/MF entnommen [4].

#### Maßnahmen zur Risikominimierung

##### *Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung*

Tabelle 3-24: Beschreibung der routinemäßigen Risikominimierungsmaßnahmen nach Sicherheitsbedenken

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung
Schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse	<b>Routinemäßige Risikokommunikation:</b> Abschnitt 4.4 der Fachinformation Abschnitt 2 der Packungsbeilage
	<b>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen zur Bewältigung des Risikos empfehlen:</b> Keine
	<b>Andere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die über die Produktinformation hinausgehen:</b> Verschreibungspflichtig

##### *Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung*

Keine. Die routinemäßigen Aktivitäten zur Risikominimierung sind ausreichend, um den Sicherheitsbedenken von IND/GLY/MF nachzukommen.

### Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung

Tabelle 3-25: Zusammenfassung der Pharmakovigilanz-Aktivitäten und der Aktivitäten zur Risikominimierung nach Sicherheitsbedenken

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

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Der beschriebene Zusatznutzen erstreckt sich auf die gesamte Zielpopulation von IND/GLY/MF. Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

#### 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

*Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Derzeit existieren keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, die von der Fachinformation oder dem *Risk-Management-Plan* abweichen.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Der beschriebene Zusatznutzen erstreckt sich auf die gesamte Zielpopulation von IND/GLY/MF. Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### 3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Zur Informationsbeschaffung wurde die Fachinformation, die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels IND/GLY/MF, der *Risk-Management-Plan* sowie der EPAR von IND/GLY/MF (Enerzair<sup>®</sup> Breezhaler<sup>®</sup>) herangezogen.

### 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Novartis Pharma GmbH (2020): Enerzair<sup>®</sup> Breezhaler<sup>®</sup>; Fachinformation. Stand: Juli 2020. [Zugriff: 23.07.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
2. European Medicines Agency (EMA) (2020): European public assessment report (EPAR) - Enerzair Breezhaler. [Zugriff: 23.07.2020]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/enerzair-breezhaler-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/enerzair-breezhaler-epar-public-assessment-report_en.pdf).
3. Novartis Pharma GmbH (2020): Enerzair<sup>®</sup> Breezhaler<sup>®</sup>, Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. [Zugriff: 23.07.2020]. URL: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200703148265/anx\\_148265\\_de.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200703148265/anx_148265_de.pdf).
4. Novartis (2020): EU Safety Risk Management Plan - QVM149 - Indacaterol acetate/Glycopyrronium bromide/Mometasone furoate fixed-dose combination - VERTRAULICH.

### 3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-26 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-26 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.*

Tabelle 3-26: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
-	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend

*Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.*

Die Fachinformation (Stand: Juli 2020) sieht für IND/GLY/MF (Enerzair<sup>®</sup> Breezhaler<sup>®</sup>) keine zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen vor [1].

*Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-26, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-26 bei.*

Es liegen keine zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen vor.

*Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.*

Die verwendete EBM-Version hat den Stand: 2. Quartal 2020 [2]

*Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.*

*Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.*

Es liegen keine zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen vor.

### **3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.*

1. Novartis Pharma GmbH (2020): Enerzair® Breezhaler®; Fachinformation. Stand: Juli 2020. [Zugriff: 23.07.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) (2020): Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM), Stand: 2. Quartal 2020. [Zugriff: 23.07.2020]. URL: [https://www.kbv.de/media/sp/EBM\\_2Q2020\\_Internet.pdf](https://www.kbv.de/media/sp/EBM_2Q2020_Internet.pdf).