

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

**Dossier zur Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Beclometason/Formoterol/Glycopyrronium (Trimbow®)

Chiesi GmbH

Modul 3A

Asthma bronchiale

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsa-
mem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte An-
wendung

Stand: 08.02.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	6
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	7
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	9
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	10
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	11
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	11
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	24
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	26
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	35
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	36
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	37
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	38
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	43
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	43
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	50
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	57
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	66
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	70
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	74
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	75
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	76
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	78
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	78
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	86
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	87
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	87
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	88
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	89
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	89
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	90
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	91

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Einteilung der Asthmaerkrankung (modifiziert nach [3-5])	12
Tabelle 3-2: Abgrenzung von Asthma und COPD (modifiziert nach [2]).	14
Tabelle 3-3: Übersicht über die relevanten Quellen zur Prävalenz von erwachsenen Asthmapatienten in Deutschland.....	28
Tabelle 3-4: Übersicht über die relevanten Quellen zur Prävalenz von Asthmapatienten unter Therapie mit mittel- bis hochdosierten ICS	30
Tabelle 3-5: Übersicht über die relevanten Quellen zur Prävalenz von Patienten mit unkontrolliertem Asthma.....	32
Tabelle 3-6: Darstellung der zeitlichen Entwicklung der 1-Jahres-Prävalenz der GEDA Studien.....	33
Tabelle 3-7: Darstellung der zeitlichen Entwicklung der 1-Jahres-Prävalenz des Zi	34
Tabelle 3-8: Voraussichtliche Bevölkerungsentwicklung und Prävalenzentwicklung von Asthma in Deutschland	34
Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	35
Tabelle 3-10: Schrittweise Ermittlung der Patienten in der Zielpopulation.....	36
Tabelle 3-11: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	37
Tabelle 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	44
Tabelle 3-13: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	48
Tabelle 3-14: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie.....	50
Tabelle 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	57
Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unter Berücksichtigung des Jahresverbrauchs an Packungen	64
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	67
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	68
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	69
Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	71
Tabelle 3-21: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	90

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Grade der Asthmakontrolle erwachsener Asthmapatienten (modifiziert nach [2]).	17
Abbildung 3-2: Stufenschema zur medikamentösen Behandlung erwachsener Asthmapatienten der NVL Asthma (modifiziert nach [2]).	18
Abbildung 3-3: Vergleichstabelle der Dosierungen inhalativer Kortikosteroide der NVL Asthma (modifiziert nach [2]).	22
Abbildung 3-4: Stufenschema zur medikamentösen Behandlung erwachsener Asthmapatienten der GINA-Empfehlungen (modifiziert nach [8]).	23

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACO	Asthma-COPD-Overlap
ACQ	Asthmakontrollfragebogen (<i>Asthma control questionnaire</i>)
ACT	Asthmakontrolltest
AM-NutzenV	Arzneimittelnutzenverordnung
ASS	Acetylsalicylsäure
BDP	Beclometason
BDP/FF	Beclometason/Formoterol
BDP/FF/G	Beclometason/Formoterol/Glycopyrronium
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
CAPI	Computergestütztes Interview
CHMP	Ausschuss für Humanarzneimittel (<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>)
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (<i>chronic obstructive pulmonary disease</i>)
DEGS	Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland
DMP	Disease-Management-Programm
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EHIS	<i>European Health Interview Survey</i>
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
FeNO	Fraktionierter exhalierter Stickstoffmonoxid
FEV ₁	Expiratorische Einsekundenkapazität (<i>forced expiratory volume in 1 second</i>)
FF	Formoterol
G	Glycopyrronium
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEDA	Gesundheit in Deutschland Aktuell
GINA	<i>Global Initiative for Asthma</i>
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (<i>health related quality of life</i>)

HS	<i>High strength</i>
ICS	Inhalative Kortikosteroide (<i>inhaled corticosteroids</i>)
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung
IU	International Unit
KV	Kassenärztlichen Vereinigung
LABA	Langwirksame Beta-2-Agonisten (<i>long-acting beta-2 agonists</i>)
LAMA	Langwirksame Muskarinrezeptor-Antagonisten (<i>long-acting muscarinic antagonists</i>)
LIAISON (Studie)	<i>The INTERNATIONAL CROSS-SECTIONAL AND LONGITUDINAL ASSESSMENT ON ASTHMA CONTROL (LIAISON) study</i>
LTRA	Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten
MART	Langzeit- und Bedarfstherapie (<i>Maintenance and Reliever Therapy</i>)
MS	<i>Medium strength</i>
NSAR	Nichtsteroidalen Antirheumatika
NVL	Nationale Versorgungsleitlinie
PEF	<i>Peak-Flow</i> -Messung
RKI	Robert-Koch-Institut
SABA	Kurzwirksame Beta-2-Agonisten (<i>short-acting beta-2 agonists</i>)
SGB	Sozialgesetzbuch
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (<i>United States of America</i>)
Zi	Zentralinstitut für die Kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland
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 zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für Beclometason/Formoterol/Glycopyrronium (BDP/FF/G) zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit Asthma, die mit einer Kombinationstherapie aus einem langwirksamen Beta-2-Agonisten (LABA) und einem mittel- oder hochdosierten inhalativen Kortikosteroid (ICS) nicht ausreichend eingestellt sind und bei denen im Vorjahr mindestens eine Asthma-Exazerbation aufgetreten ist, lautet:

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Beclometason/Formoterol/Glycopyrronium:

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 für Beclometason/Formoterol/Glycopyrronium:

- hochdosiertes ICS und LABA und LAMA“ [1].

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).

Am 09.09.2020 fand ein Beratungsgespräch gemäß §8 Abs. 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) statt [1]. Gegenstand des Beratungsgesprächs mit der Vorgangsnummer 2020-B-177 war unter anderem die zVT für BDP/FF/G. Folgende zVT wurde vom G-BA benannt:

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Beclometason/Formoterol/Glycopyrronium:

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 für Beclometason/Formoterol/Glycopyrronium:

- hochdosiertes ICS und LABA und LAMA“ [1].

Der Festlegung des G-BA zur zVT wird gefolgt.

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.

Nicht zutreffend.

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 Fachinformationen von BDP/FF/G (Trimbow®) [2, 3], sowie die Niederschrift zum Beratungsgespräch mit dem G-BA herangezogen [1].

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. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2020-B-177 - VERTRAULICH.
2. Chiesi Farmaceutici S.p.A. (2017): Trimbow® 87 Mikrogramm/5 Mikrogramm/9 Mikrogramm Druckgasinhalation, Lösung; Fachinformation. Stand: Januar 2021 [Zugriff: 02.02.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. Chiesi Farmaceutici S.p.A. (2017): Trimbow® 172 Mikrogramm/5 Mikrogramm/9 Mikrogramm Druckgasinhalation, Lösung; Fachinformation. Stand: Januar 2021 [Zugriff: 02.02.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

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.

Überblick über die Erkrankung

Asthma ist eine heterogene, chronische Erkrankung der Atemwege, bei der es zu einer Verengung und Entzündung in den Bronchien kommt. Sie ist charakterisiert durch:

- das Auftreten respiratorischer Symptome wie Luftnot, Brustenge, Giemen oder Husten, welche in Intensität und Häufigkeit variieren (Anamnese),
- eine reversible Bronchialobstruktion unterschiedlicher Ausprägung und/oder eine bronchiale Hyperreagibilität (Lungenfunktionsprüfung), und
- eine typischerweise chronische Entzündung der Atemwege (Entzündungsmarker) in Verbindung mit strukturellen Umbauprozessen (Pathologie) [1, 2].

Es sind verschiedene Asthmaformen bekannt, deren Einteilung sich an dem Phänotyp der Erkrankung, dem Auftreten und der Art der Obstruktion orientiert (siehe Tabelle 3-1).

Tabelle 3-1: Einteilung der Asthmaerkrankung (modifiziert nach [3-5])

Einteilung nach	Kategorien		Bemerkung
Allergischer Komponente	Allergisches Asthma (extrinsisches Asthma)	Nicht-allergisches Asthma (intrinsisches Asthma)	Über 80% der Kinder und >50% der Erwachsenen haben eine allergische Komponente [6].
Entzündungsreaktion	Eosinophiles Asthma	Nicht-eosinophiles Asthma	Die Mehrzahl der Asthmapatienten weist eine dominant eosinophile Entzündungsreaktion auf. Es gibt jedoch auch Subgruppen mit einer gemischtförmigen oder nicht-eosinophilen Entzündungsreaktion [7].
Auftreten	Asthma, das bereits in der Kindheit aufgetreten ist (Childhood-Asthma)	Asthma, das erst im Erwachsenenalter auftritt (Late-onset-Asthma)	<i>Late-onset</i> -Asthma betrifft einige Erwachsene (überwiegend Frauen) [3].
Art der Obstruktion	Asthma mit reversibler Atemwegsobstruktion	Asthma mit fixierter Atemwegsobstruktion	Bei Patienten mit sehr langer Krankheitsdauer und -schwere kann es durch das "Remodeling" der Atemwege zu einer irreversiblen Atemwegsobstruktion kommen [3].
Schweregrad	Mildes bis moderates Asthma	Schweres Asthma	Schweres Asthma ist u.a. definiert als ein Asthma, das trotz einer ICS/LABA-Therapie mit hochdosiertem ICS, über mehrere Monate gegeben, nicht kontrolliert ist [5].

Klassischerweise wird die Erkrankung eingeteilt in allergisches (auch „extrinsisch“ genanntes) und nicht-allergisches (auch „intrinsisch“ genanntes) Asthma [1, 2, 8]. Bei allergischem Asthma wird außerdem zwischen saisonal auftretenden und ganzjährig auftretenden Verlaufsformen unterschieden. Auslöser des allergischen Asthmas sind durch die Atemluft aufgenommene Allergene, die eine Entzündungsreaktion im Lungengewebe auslösen [1]. Saisonale Auslöser sind häufig Gräser- oder Baumpollen, zu den ganzjährig auftretenden Ursachen wird z.B. die Hausstaubmilbe gezählt. Meist tritt ein allergisches Asthma bereits im Kindes- oder Jugendalter auf, wobei Jungen deutlich häufiger betroffen sind als Mädchen [9]. Allergisches Asthma ist häufig mit dem Auftreten anderer allergischer oder atopischer Erkrankungen, wie z.B. Chronischer Rhinosinusitis oder Atopischer Dermatitis assoziiert [10].

Zu den Auslösern des nicht-allergischen Asthmas werden z.B. virale Infektionen oder andere Erkrankungen der Atemwege gezählt. Weiterhin gibt es Asthmaformen, die mit einer Intoleranz gegen Acetylsalicylsäure (ASS) oder nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) assoziiert sind [2, 9]. Das nicht-allergische Asthma tritt häufiger im Erwachsenenalter auf, wobei hier Frauen häufiger betroffen sind als Männer [8, 11].

Eine weitere Einteilung kann anhand der eosinophilen Komponente vorgenommen werden. Beim sogenannten eosinophilen Asthma ist eine hohe Anzahl an eosinophilen Zellen im Blut oder Sputum nachweisbar [2]. Auch bei einem Typ-2-High Asthma, bei dem eine Immunreaktion vom Typ-2 nachweisbar ist, liegt häufig neben erhöhten Werten an fraktioniertem exhaliertem Stickstoffmonoxid (FeNO) zusätzlich eine hohe Anzahl an eosinophilen Zellen im Blut oder Sputum vor.

Zudem kann das zeitliche Auftreten einer Asthmaerkrankung in zwei Stadien unterteilt werden. Tritt die Erkrankung bereits im Kinder- und Jugendalter auf, wird auch von *Childhood-Asthma* gesprochen, während eine Erstdiagnose im Erwachsenenalter als *Late-Onset-Asthma* eingeteilt wird. Während bei *Childhood-Asthma* Jungen häufiger betroffen sind als Mädchen, ist der Anteil der Frauen am *Late-Onset-Asthma* höher im Vergleich zu Männern [2].

Schließlich kann die Asthmaerkrankung hinsichtlich des Ansprechens auf einen Reversibilitätstest eingeteilt werden, und damit nach der Art der Atemwegsobstruktion. Liegt eine fixierte, irreversible Atemwegsobstruktion vor, ist die Schädigung des Lungengewebes durch die chronische Entzündung bereits stark fortgeschritten. Dabei spielt das sog. *Remodeling* eine Rolle, also der Umbau des Lungengewebes durch die andauernde Entzündungssituation [8].

Eine Sonderform stellt das *Cough-Variant-Asthma* dar. Dieses zeichnet sich durch einen dauerhaften trockenen Husten aus, während meist eine normale Lungenfunktion und eine unspezifische bronchiale Überempfindlichkeit festgestellt werden kann.

Asthma-COPD-Overlap (ACO)

Bei einem relevanten Anteil an Patienten wird sowohl eine Asthmaerkrankung als auch eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) diagnostiziert. COPD ist charakterisiert durch eine dauerhafte Verengung der Atemwege (Obstruktion), die das Atmen erschwert. ACO ist keine Definition einer einzelnen Krankheitsentität, sondern ein beschreibender Begriff für den klinischen Gebrauch, der mehrere verschiedene klinische Phänotypen umfasst, die verschiedene zugrunde liegende Mechanismen widerspiegeln [8]. Bei einem Asthma-COPD-Overlap bedarf es einer differenzierten Diagnosestellung und Therapieoptimierung, um eine Fehlversorgung der betroffenen Patienten zu vermeiden (siehe Tabelle 3-2) [2].

Tabelle 3-2: Abgrenzung von Asthma und COPD (modifiziert nach [2]).

Typische Merkmale	Asthma	COPD
Alter bei Erstdiagnose	häufig: Kindheit / Jugend	meist nicht vor der 6. Lebensdekade
Tabakrauchen	kein direkter Kausalzusammenhang; Verschlechterung durch Tabakrauch möglich	typisch
Hauptbeschwerden	Anfallartig auftretende Atemnot	Atemnot bei Belastung
Verlauf	variabel, episodisch	meist progredient
Allergie	häufig	kein direkter Kausalzusammenhang
Atemwegsobstruktion	variabel, reversibel, oft aktuell nicht vorhanden	immer nachweisbar
FeNO	oft erhöht	normal bis niedrig
Bluteosinophilie	häufig erhöht	meist normal
Reversibilität der Obstruktion	diagnostisches Kriterium, oft voll reversibel	nie voll reversibel
Bronchiale Hyperreagibilität	meist vorhanden	selten
Ansprechen der Obstruktion auf Corticosteroide	regelmäßig vorhanden	selten
COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; FeNO: fraktionierter exhalierter Stickstoffmonoxid		

Wichtige Faktoren, die in die Differenzialdiagnose miteinbezogen werden, sind etwa das Alter bei Erstdiagnose, der Verlauf der Erkrankung und die Art der Beschwerden. Das Vorliegen einer Allergie, eines erhöhten Wertes an Eosinophilen im Blut oder erhöhten FeNO-Werten kann auf ein Asthma mit dem entsprechenden Phänotyp hinweisen und sollte daher in die Diagnosestellung miteinbezogen werden.

Symptomatik

Bei Asthma handelt es sich um eine chronische bzw. chronisch-rezidivierende Erkrankung, bei der sich Phasen der akuten Verschlechterung (Exazerbationen) mit Phasen abwechseln, in denen die Symptome schwächer ausgeprägt sind [2]. Häufige Symptome sind das Auftreten anfallartiger, oftmals nächtlicher Atemnot, starker Husten, Brustenge, Brustschmerzen und Giemen (pfeifende Atemgeräusche). Diese Symptome können in ihrer Intensität und Häufigkeit teils stark variieren. Häufig lösen die beschriebenen respiratorischen Symptome weitere psychische Symptome, wie Ängste, Depressionen, Schlafprobleme und Einschränkungen des Alltags aus [12-14].

Bekannte Faktoren, die mit einem verstärkten Auftreten von Asthmasymptomen assoziiert sind, sind u.a. die Exposition gegenüber Allergenen, Rauch, Staub und chemischen Reizen. Starke körperliche oder psychische Belastung, häufig auftretende Hals-Nasen-Ohren Erkrankungen und Atemwegsinfektionen können ebenfalls Auslöser einer verstärkten Asthmasymptomatik sein. Auch die Einnahme bestimmter Arzneimittel (z.B. ASS) kann bei vorliegender Unverträglichkeit zu einer erhöhten Symptomatik führen.

Asthma-Exazerbationen

Eine progrediente Zunahme der Asthmasymptome oder eine Abnahme der Lungenfunktion, welche über das für den Patienten übliche Maß an Variabilität hinausgeht, wird als Asthma-Exazerbation oder auch als Asthmaanfall bezeichnet [1, 2]. Asthma-Exazerbationen bedürfen einer Therapieintensivierung über mehrere Tage, bzw. die Einnahme von Notfallmedikation [2]. Diese Verschlechterung der Asthmaerkrankung und die Notwendigkeit, Notfallmedikamente einnehmen zu müssen, spielen eine große Rolle in der von den Patienten wahrgenommenen Krankheitsschwere [8, 15].

Die Ausprägung der Asthma-Exazerbation kann dabei in verschiedene Schweregrade eingeteilt werden. Bei einer milden Asthma-Exazerbation tritt beispielsweise Atemlosigkeit beim Sprechen auf und meist genügt ein kurzzeitiger verstärkter Einsatz der bronchienerweiternden Bedarfstherapie, wie z.B. kurzwirksame Beta-2-Agonisten (SABA), um eine Besserung zu erwirken [16]. Bei einer mittelschweren Asthma-Exazerbation macht sich bereits in Ruhe eine Atemlosigkeit bemerkbar und es ist ein deutliches Atemgeräusch hörbar [16]. Eine mittelschwere Asthma-Exazerbation ist auch häufig durch wiederholtes nächtliches Erwachen mit der Notwendigkeit an Bedarfstherapie, z.B. SABA, gekennzeichnet.

Schwere Asthma-Exazerbationen können unbehandelt unter Umständen bis zum Tod durch Ersticken führen. Bei diesen schweren Fällen ist die Initiierung bzw. Intensivierung der Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden über mehrere Tage notwendig. In vielen Fällen wird bei einer schweren Asthma-Exazerbation ein Besuch der Notfallambulanz oder ein Krankenhausaufenthalt notwendig, um die auftretenden Symptome überwachen zu können.

Prognose

Die Asthmaerkrankung kann in jedem Lebensalter auftreten. Die symptomatischen Beschwerden können dabei im Verlauf der Erkrankung unterschiedlich stark ausgeprägt sein. Auf der einen Seite kann es bei Patienten mit leichtem Asthma auch über längere Zeiträume hinweg zur kompletten Beschwerdefreiheit kommen [2, 17]. Auf der anderen Seite führt fehlende Asthmakontrolle jedoch zu verstärkt auftretenden Symptomen, die den Lebensalltag der Patienten zunehmend einschränken. Schweres Asthma ist gekennzeichnet durch das Auftreten schwerer Exazerbationen trotz höchstmöglicher medikamentöser Therapie, die bei einer nicht adäquaten Behandlung bis zum Tode führen können [1, 8].

Diagnose

Die Diagnose Asthma wird anhand des klinischen Erscheinungsbilds des Patienten unter Berücksichtigung der charakteristischen Beschwerden und Symptome gestellt [1, 2]. Dazu wird eine ausführliche Anamnese des Patienten erstellt, bei der Symptome, Auslösefaktoren, Risikofaktoren und Komorbiditäten berücksichtigt werden sollen. Zu typischen Symptomen zählen beispielsweise das wiederholte Auftreten anfallartiger, oftmals nächtlicher Atemnot oder auch Brustenge und Giemen. Auslösefaktoren können neben verschiedenen Atemwegsreizen z.B. durch Allergene oder chemische Reize, auch körperliche oder emotionale Belastung, vorliegende Atemwegsinfektionen oder Medikamenteneinnahmen sein. Eine positive Familienanamnese für Allergien oder Asthma, das Vorhandensein anderer Erkrankungen des atopischen Formenkreises sowie psychosoziale Faktoren stellen mögliche Risikofaktoren dar, die die Wahrscheinlichkeit für die Diagnose Asthma erhöhen. Zu Komorbiditäten zählen neben Erkrankungen der oberen Atemwege auch Adipositas, COPD, (chronische) Rhinitis und Sinusitis sowie psychische Erkrankungen. Zusätzlich zur Anamnese wird der Patient mittels körperlicher Untersuchung sowie einer Lungenfunktionsdiagnostik untersucht, um festzustellen, ob eine Lungenobstruktion vorliegt. Ist dies der Fall wird i.d.R. ein Reversibilitätstest durchgeführt [2]. Entsprechend den Empfehlungen der S2k-Leitlinie Spirometrie sehen auch die Autoren der NVL Asthma es als zweckmäßig, die Reversibilität zunächst unter Einsatz eines SABA zu prüfen. Bringt diese Untersuchung keine Ergebnisse, kann in zweiter Instanz ein rasch wirksames Anticholinergikum angewendet werden [2, 18]. Je höher die Reversibilität, desto wahrscheinlicher ist die Diagnose eines Asthmas, insbesondere wenn das klinische Erscheinungsbild ebenfalls für eine Asthmaerkrankung spricht. Bei einer Zunahme der FEV₁ (Expiratorische Einsekundenkapazität, *forced expiratory volume in 1 second*) um > 12 % bzw. um > 200 mL ist die Diagnose Asthma wahrscheinlich [8, 18, 19]. Eine COPD ist jedoch nur bei einer Normalisierung der Obstruktion ausgeschlossen. Auch ein negativer Reversibilitätstest schließt ein Asthma bronchiale nicht sicher aus, da ein Ansprechen zu einem späteren Untersuchungszeitpunkt möglich ist („variable“ Obstruktion bei Asthma) bzw. der Patient so stabil eingestellt ist, dass nur im Provokationstest eine asthmatische Entzündung sichtbar wird [18]. Bei einer Teilreversibilität kann das Ansprechen des Patienten auf eine medikamentöse Therapie Aufschluss über die Diagnose geben. Fällt der Reversibilitätstest negativ aus, kann unter Umständen durch die Messung der bronchialen Hyperreagibilität dennoch eine Asthmaerkrankung diagnostiziert werden [18]. Zu einer weiterführenden Diagnostik können unter anderem eine *Peak-Flow*-Messung (PEF) oder die Bestimmung des exhalieren Stickstoffmonoxids (FeNO) durchgeführt werden [2].

Klassifikation des Asthmas

Klassifikation des Asthmas durch die Einschätzung der Asthmakontrolle

Die Klassifikation des Asthmas wird durch die Graduierung der Asthmakontrolle abgebildet. Die Beurteilung der Asthmakontrolle eignet sich sowohl zur Therapieinitiierung als auch zu deren Anpassung. Die Einteilung basiert auf der Beobachtung der Leitliniengruppe der NVL Asthma, dass in vielen der identifizierten systematischen Übersichtsarbeiten die fehlende Asthmakontrolle als Ausgangspunkt für eine Veränderung der Therapie genutzt oder als Endpunkt

für die Wirksamkeit einer Intervention betrachtet wird [2]. Es sind drei Grade der Asthmakontrolle definiert:

- gut kontrolliertes Asthma
- teilweise kontrolliertes Asthma
- unkontrolliertes Asthma

Häuft sich das Auftreten von Symptomen und der Gebrauch von Bedarfstherapie bei erwachsenen Patienten auf mehr als zweimal pro Woche oder leidet der Patient unter vermehrtem nächtlichem Erwachen und Aktivitätseinschränkungen durch die Erkrankung, wird das Asthma je nach Ausmaß als teilweise kontrolliert bzw. als unkontrolliert eingestuft. Es wird außerdem empfohlen, für die Erfassung des Risikos einer zukünftigen Verschlechterung des Asthmas auf die Erhebung der Lungenfunktion und die Anzahl der Exazerbationen zu achten. Die Zusammenschau dieser Ergebnisse mit der Symptomkontrolle ermöglicht die umfassende Beurteilung des Grades der Asthmakontrolle. Bei Vorliegen eines unkontrollierten oder nur teilweise kontrollierten Asthmas empfiehlt die NVL Asthma eine Therapieanpassung [2].

Grad der Asthmakontrolle Erwachsene		Gut kontrolliert	Teilweise kontrolliert	Unkontrolliert
Symptomkontrolle	Hatte der Patient in den letzten 4 Wochen: <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Häufiger als zweimal in der Woche tagsüber Symptome. <input type="checkbox"/> Nächtliches Erwachen durch Asthma. <input type="checkbox"/> Gebrauch von Bedarfsmedikation für Symptome^{1,2} häufiger als zweimal in der Woche. <input type="checkbox"/> Aktivitätseinschränkung 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"> - Lungenfunktion (Vorliegen einer Atemwegsobstruktion) - Anzahl stattgehabter Exazerbationen (keine / $\geq 1x$ im Jahr / in der aktuellen Woche) 			
<small> ¹ Ausgeschlossen ist Bedarfsmedikation, die vor sportlicher Aktivität angewandt wurde (siehe Empfehlung 5-3) ² Dieses Kriterium ist nicht bei Patienten in Stufe 2 anwendbar, die ausschließlich die Fixkombination (ICS niedrigdosiert + Formoterol) bedarfsorientiert anwenden: Es gilt als erfüllt, wenn die Fixkombination häufiger als viermal pro Woche angewandt wird oder die empfohlene Tageshöchstosis des Formoterol überschritten wird. </small>				

Abbildung 3-1: Grade der Asthmakontrolle erwachsener Asthmapatienten (modifiziert nach [2]).

Der Grad der Asthmakontrolle soll (höchster Empfehlungsgrad der NVL Asthma) in regelmäßigen Abständen überprüft werden, um festzustellen, ob die Therapieziele erreicht werden und eine Anpassung der Therapie in Form einer Therapieeskalation oder Therapiedeeskalation indiziert ist [2]. Die Häufigkeit der Überprüfung des Grades der Asthmakontrolle richtet sich nach dem individuellen Krankheitsverlauf der Patienten [2].

Klassifikation des Asthmas durch das medikamentöse Stufenschema

In der Niederschrift des Beratungsgesprächs zu BDP/FF/G macht der G-BA deutlich, dass das „medikamentöse Stufenschema für Erwachsene der Nationalen Versorgungsleitlinie Asthma (NVL Asthma 2018, 3.Auflage, Version 1) [...] zu berücksichtigen“ ist. [20].

Das Beratungsgespräch mit dem G-BA fand am 09.09.2020 statt. Die dem Beratungsgespräch zugrundeliegende Recherche zur zVT wurde vom G-BA bereits im April 2020 durchgeführt. Zu diesem Zeitpunkt war die 3. Auflage der NVL Asthma aus dem Jahr 2018 die aktuelle Version und daher maßgeblich für das Beratungsgespräch. Die Veröffentlichung der finalen Version der 4. Auflage der NVL Asthma, deren Gültigkeit von 2020 bis 2025 festgelegt wurde, erfolgte im September 2020 [2]. Im vorliegenden Dossier wird daher die aktuelle 4. Auflage der NVL Asthma herangezogen.

Das medikamentöse Stufenschema der NVL Asthma sieht für erwachsene Asthmapatienten eine stufenweise Anpassung der Therapie mit fünf Stufen vor (Abbildung 3-2).

Stufe 1	Stufe 2	Stufe 3	Stufe 4	Stufe 5
Bedarfstherapie	Langzeittherapie	Langzeittherapie	Langzeittherapie	Langzeittherapie
Fixkombination aus ICS niedrigdosiert + Formoterol ¹	mit ICS niedrigdosiert + Bedarfstherapie mit SABA oder ausschließlich Bedarfstherapie mit Fixkombination aus ICS niedrigdosiert + Formoterol ¹	ICS niedrigdosiert + LABA (bevorzugt)	ICS mittel- bis hochdosiert + LABA (bevorzugt)	ICS in Höchstdosis + LABA + LAMA ²
oder	Alternative in begründeten Fällen: Langzeittherapie mit LTRA + Bedarfstherapie mit SABA	oder	oder	Vorstellung bei einem in der Behandlung von schwerem Asthma erfahrenen Pneumologen
SABA		ICS mitteldosiert	ICS mittel- bis hochdosiert + LABA + LAMA ²	und
Alternative in begründeten Fällen: Langzeittherapie mit ICS niedrigdosiert + Bedarfstherapie mit SABA		Alternativen zur Langzeittherapie in begründeten Fällen:		
		ICS niedrigdosiert + LAMA ²	ICS mittel- bis hochdosiert + LABA + LTRA	OCS (zusätzlich oder alternativ)
		oder	oder	
		ICS niedrigdosiert + LTRA	ICS mittel- bis hochdosiert + LABA ²	
		Zusätzliche Bedarfstherapie:		
		SABA oder Fixkombination aus ICS + Formoterol, wenn diese auch die Langzeittherapie darstellt		
Asthmaschulung, Allergie-/Umweltkontrolle, Beachtung von Komorbiditäten				
Spezifische Immuntherapie (bei gegebener Indikation)				
Im Stufenschema werden zur besseren Übersicht übergeordnete Arzneimittelkategorien und keine einzelnen Präparate genannt. Nicht alle Präparate und Kombinationen sind für die jeweilige Indikation zugelassen (siehe Fachinformationen), teilweise handelt es sich um einen Off-Label-Use				
¹ Fixkombination (ICS niedrigdosiert + Formoterol) bedarfsorientiert in Stufe 1 und 2 nicht zugelassen (Stand: August 2020)				
² aus der Gruppe der LAMA ist Tiotropium für die Behandlung des Asthmas zugelassen (Stand: August 2020)				
ICS: Inhalative Corticosteroide, IgE: Immunglobulin E, IL: Interleukin, LABA: Langwirkende Beta-2-Sympathomimetika, LAMA: Langwirkende Anticholinergika, LTRA: Leukotrienrezeptorantagonisten, OCS: Orale Corticosteroide, R: Rezeptor, SABA: Kurzwirkende Beta-2-Sympathomimetika				

Abbildung 3-2: Stufenschema zur medikamentösen Behandlung erwachsener Asthmapatienten der NVL Asthma (modifiziert nach [2]).

Die NVL Asthma untergliedert die Therapie in Bedarfstherapie, die von den Patienten lediglich bei akuten Beschwerden eingesetzt werden soll, und Langzeittherapie, die dauerhaft (täglich) von den Patienten eingenommen werden soll.

In **Stufe 1** des Stufenschemas benötigen Patienten lediglich eine Bedarfstherapie und werden in der Regel noch nicht mit einer dauerhaften Langzeittherapie behandelt. Bevorzugte Therapie ist hier laut Leitlinie eine Fixkombination aus niedrigdosierten ICS + Formoterol, welche derzeit noch eine Off-Label Anwendung darstellt. Weiterhin sind SABA als Bedarfstherapie empfohlen. Eine Alternative in Stufe 1, die jedoch lediglich in begründeten Fällen angewendet werden soll, ist die Langzeittherapie mit niedrigdosierten ICS in Kombination mit der Bedarfstherapie mit SABA.

Diese Therapiemöglichkeit, Langzeittherapie mit niedrigdosierten ICS in Kombination mit der Bedarfstherapie mit SABA, entspricht der empfohlenen Behandlung in **Stufe 2** des Stufenschemas. Weiterhin wird wie bereits in Stufe 1 auch in Stufe 2 die ausschließliche Bedarfstherapie mit einer Fixkombination aus niedrigdosiertem ICS + Formoterol empfohlen, welche derzeit in Deutschland für kein Präparat zugelassen ist. Als Alternative in begründeten Fällen ist außerdem eine Langzeittherapie mit Leukotrienrezeptor-Antagonisten (LTRA) in Kombination mit der Bedarfstherapie mit SABA möglich.

Die empfohlene Therapie in **Stufe 3** besteht aus einer Langzeittherapie mit niedrigdosierten ICS + LABA. Auch eine Langzeittherapie mit mitteldosierten ICS in Monotherapie ist möglich. Zusätzlich zu der Langzeittherapie wird eine Bedarfstherapie entweder mit SABA oder mit einer Fixkombination aus ICS + Formoterol empfohlen (letztere nur, wenn diese Behandlung auch die Langzeittherapie darstellt). Demnach ist auch die kombinierte Bedarfs- und Langzeittherapie mit ICS + Formoterol eine Therapiealternative. Als Alternative zur Langzeittherapie wird in begründeten Fällen außerdem die Therapie mit niedrigdosierten ICS + LAMA oder die Therapie mit niedrigdosierten ICS + LTRA empfohlen. Das einzige im Anwendungsgebiet Asthma zugelassene Arzneimittel aus der Gruppe der LAMA ist Tiotropium mit dem Präparat Spiriva® Respimat® [21]. LTRA sollen ausschließlich eingesetzt werden, wenn Kontraindikationen gegen die bisher verwendeten Medikamente vorliegen oder wenn unerwünschte Nebenwirkungen aufgetreten sind. Die alternativen Therapiemöglichkeiten in Stufe 3 werden somit lediglich in seltenen Fällen eingesetzt.

In **Stufe 4** wird als bevorzugte Langzeittherapie eine Zweifachkombination aus mittel- bis hochdosierten ICS + LABA empfohlen. Dabei ist zu beachten, dass LABA ausschließlich als Kombinationstherapie und nicht als Monotherapie eingesetzt werden sollen [2, 22]. Grund dafür ist, dass LABA als rein bronchodilatatorisch wirksame Arzneimittel eine Reduktion der Asthmasymptome bewirken können, die eine anhaltende Entzündung im Lungengewebe kaschiert. Die Einnahme von LABA als Monosubstanz ist daher mit einem erhöhten Exazerbations- und Mortalitätsrisiko verbunden, da die zugrunde liegende Entzündung nicht adäquat mit ICS behandelt wird [23]. Vor diesem Hintergrund empfiehlt die NVL Asthma den bevorzugten Einsatz von Fixkombinationen gegenüber einer freien Kombination der Wirkstoffe, da hier die Gefahr eines versehentlichen Einnehmens von LABA ohne zusätzliches ICS nicht gegeben ist [2].

Eine weitere Therapiemöglichkeit in Stufe 4 besteht in der Dreifachkombination aus mittel- bis hochdosierten ICS + LABA + LAMA. Auch hier können zusätzlich als Bedarfstherapie SABA oder eine Fixkombination aus ICS + Formoterol eingesetzt werden (letztere nur, sofern diese

auch die Langzeittherapie darstellt). Die kombinierte Bedarfs- und Langzeittherapie mit ICS + Formoterol mit der zusätzlichen Gabe von LAMA ist demnach prinzipiell ebenfalls eine Therapiemöglichkeit in Stufe 4, sofern die eingenommene Tagesdosis an ICS den Anforderungen an die Einnahme von LAMA entspricht. Die Wirkung von LAMA besteht, analog zu der Wirkung von LABA, ebenfalls in einer Bronchodilatation ohne direkte Beeinflussung der Entzündung. Daher wird auch von einem Einsatz von LAMA als Monotherapie abgeraten. Eine Therapie mit einer Fixkombination kann daher auch bei einem Einsatz von LAMA die Einnahme von LAMA als Monotherapie verhindern. Der behandelnde Arzt soll dabei patientenindividuell entscheiden, ob ein Patient, der bereits mitteldosierte ICS + LABA einnimmt, zunächst mit einer höheren ICS-Dosis eskaliert wird oder der Einsatz von mitteldosierten ICS + LABA + LAMA geeignet ist.

In der NVL Asthma werden außerdem zwei Alternativen zur Behandlung von Patienten in Stufe 4 genannt, die aber nur in begründeten Fällen eingesetzt werden können. Eine Alternative ist die Kombination von mittel- bis hochdosierten ICS + LABA + LTRA. Wie bereits oben beschrieben, sollen LTRA jedoch ausschließlich eingesetzt werden, wenn Kontraindikationen gegen die bisher verwendeten Medikamente vorliegen oder unerwünschte Nebenwirkungen aufgetreten sind. Die zweite Alternative, die genannt wird, ist die Behandlung mit mittel- bis hochdosierten ICS + LAMA, d.h. ohne die Kombination mit LABA. Da, wie bereits oben beschrieben, jedoch lediglich Tiotropium mit dem Präparat Spiriva® Respimat® als freies LAMA im Anwendungsgebiet zugelassen ist und dieses ausschließlich zusätzlich zur Therapie mit ICS und mindestens einem weiteren Medikament zur Langzeittherapie eingesetzt werden soll, ist die Umsetzung dieser Therapie lediglich durch einen off-label-Use von Spiriva® Respimat® möglich [21].

Bevor die Patienten aufgrund fehlender Asthmakontrolle in die höchste Stufe des Stufenschemas für Erwachsene wechseln, soll überprüft werden, ob alle Therapieoptionen der vorhergehenden Stufen ausgeschöpft wurden. **Stufe 5** als höchste Stufe sieht in Langzeittherapie eine Behandlung mit ICS in Höchstdosis + LABA + LAMA vor. Patienten, die aufgrund einer fehlenden Asthmakontrolle mit Therapieoptionen in Stufe 5 behandelt werden, sollen bei einem in der Behandlung von schwerem Asthma erfahrenen Pneumologen vorstellig werden. In Stufe 5 kann außerdem die Behandlung mit Antikörpertherapie initiiert werden, etwa mit Anti-IgE (Omalizumab), Anti-IL-5-(R) (Mepolizumab, Reslizumab, Benralizumab) oder Anti-IL-4-R Antikörpern (Dupilumab).

Als letzte Therapieoption im Anwendungsgebiet Asthma ist eine Langzeittherapie mit systemischen Kortikosteroiden möglich. Vor dem Einsatz von systemischen Kortikosteroiden zur Dauertherapie sollte jedoch jegliche andere Therapieoption ausgeschöpft sein. Systemische Kortikosteroide können prinzipiell alternativ oder zusätzlich zur bestehenden Therapie eingesetzt werden. Aufgrund des großen Risikos an schwerwiegenden Nebenwirkungen durch eine Dauerbehandlung mit systemischen Kortikosteroiden soll diese Therapie jedoch nur in der geringstmöglichen Dosis und so kurzzeitig wie möglich eingesetzt werden.

Einordnung von Trimbow® in das Stufenschema der NVL Asthma

Bei Trimbow® handelt es sich um eine Dreifachfixkombination der Wirkstoffklassen ICS/LABA/LAMA. Dabei ist Trimbow® sowohl in einer mittleren ICS-Dosierung (Trimbow® MS) als auch in einer hohen ICS-Dosierung (Trimbow® HS) zugelassen. Die Zulassung von Trimbow® umfasst erwachsene Patienten mit Asthma, deren Erkrankung trotz einer Behandlung mit mittel- oder hochdosierten ICS und LABA unzureichend kontrolliert ist und bei denen im Vorjahr eine oder mehrere Exazerbationen aufgetreten sind. Damit ist die Therapie mit Trimbow® gemäß des Stufenschemas der NVL Asthma geeignet für Patienten ab der Therapiestufe 4.

Behandlung mit Kortikosteroiden

Die tragende Säule der medikamentösen Therapie bei Asthma sind Kortikosteroide, insbesondere inhalativ angewendete ICS, die einen direkten Einfluss auf die Entzündung des Lungengewebes haben. Dabei wird die ICS-Dosierung an die Schwere der Erkrankung angepasst. In der NVL Asthma werden daher zunächst niedrigdosierte ICS, gefolgt von mitteldosierten ICS und hochdosierten ICS empfohlen, bevor in der letzten Stufe ICS in höchstmöglicher Dosierung zum Einsatz kommen sollen. Systemische Kortikosteroide sollen lediglich kurzzeitig bei akuter Verschlechterung der Asthmasymptomatik, bzw. Exazerbationen eingesetzt werden. Eine Dauertherapie mit systemischen Kortikosteroiden ist als „ultima ratio“ möglich, sollte jedoch, wie bereits beschrieben, nur in der geringstmöglichen Dosis und so kurzzeitig wie möglich eingesetzt werden.

Die NVL Asthma benennt in einer Vergleichstabelle die Dosierungsstufen der ICS (vgl. Abbildung 3-3). Die darin angegebenen Dosierungsbereiche sollen jedoch lediglich als Orientierung dienen, welche Dosierungen für die einzelnen Wirkstoffe in welchen Bereich fallen und damit einen Therapiewechsel zwischen den ICS-Wirkstoffen erleichtern. Die klinische Praxis ist daher nicht an die strikte Umsetzung der von der Leitliniengruppe beschriebenen Dosisbereiche gebunden, zumal die Empfehlungen teilweise von den Dosisangaben der Fachinformationen abweichen.

Vergleichstabelle der Dosierungen inhalativer Corticosteroide (ICS) (modifiziert nach [9] und [11] | Erwachsene)

Die ICS-Vergleichstabelle beruht auf der klinischen Einschätzung der Leitliniengruppe. Dabei handelt es sich nicht um eine Dosieranleitung. Die Tabelle gibt eine Orientierung, welche Dosierung für die einzelnen Wirkstoffe in welchen Dosierungsbereich fallen und soll helfen, von einem Wirkstoff auf einen anderen zu wechseln. Teilweise weichen die Dosisangaben stark von Fachinformationen und damit von der Zulassung ab. Einige Beclometasondipropionat-haltige Formulierungen ermöglichen eine feinere Partikelgrößenverteilung bei der Arzneistoffabgabe und damit eine höhere Lungendeposition des Arzneistoffs. Daraus ergeben sich die unterschiedlichen BDP-Dosierungen, die bei einem Präparatewechsel zu berücksichtigen sind.

Wirkstoff (ICS), Dosis pro Tag in µg	niedrige Dosis	mittlere Dosis	hohe Dosis	Höchstdosis*
Beclometasondipropionat (BDP) – Standardpartikelgröße	200-500	> 500 - 1000	> 1000	≥ 2000
Beclometasondipropionat (BDP) – feine Partikelgröße	100-200	> 200 - 400	> 400	≥ 1000
Budesonid	200-400	> 400 - 800	> 800	≥ 1600
Ciclesonid	80	160	≥ 320	≥ 320
Fluticasonfuroat	100	100	200	200
Fluticasonpropionat	100-250	> 200 - 500	> 500	≥ 1000
Mometasonfuroat	200	400	> 400	≥ 800

* Dosierungsempfehlungen gemäß ERS/ATS-Empfehlung [11] bei schwerem Asthma bzw. in der Stufe 5 des Stufenschemas (siehe Abbildung 4)

Abbildung 3-3: Vergleichstabelle der Dosierungen inhalativer Kortikosteroide der NVL Asthma (modifiziert nach [2]).

Medikamentöses Stufenschema der GINA-Empfehlungen

Die „Global Initiative for Asthma“ (GINA) spricht international anerkannte Empfehlungen zum Management und zur Prävention im Anwendungsgebiet Asthma aus [8]. Die Empfehlungen sind evidenzbasiert, ohne dabei nationale Arzneimittelzulassungen zu berücksichtigen. International durchgeführte Studien beziehen sich meist auf die GINA-Empfehlungen zur Charakterisierung der Patientenpopulation und auch die EMA bezieht sich in ihren Empfehlungen zur Studiendurchführung im Anwendungsgebiet Asthma sowie bei den Formulierungen der Anwendungsgebiete von Arzneimitteln auf die GINA-Empfehlungen.

GINA-Stufenschema Erwachsene und Jugendliche ≥ 12 J					
	Stufe 1	Stufe 2	Stufe 3	Stufe 4	Stufe 5
Bevorzugter Controller Symptome verhindern/kontrollieren	Bei Bedarf niedrige Dosis ICS-Formoterol*	Tgl. niedrige ICS-Dosis od. b. Bd. niedr. dos. ICS-Formoterol* LTRA oder	Niedrige ICS-LABA-Dosis	Mittlere ICS-LABA-Dosis	Hohe ICS-LABA-Dosis, nach Phänotyp zusätzl. Tiotropium, Anti-IgE, Anti-IL-5/5R, Anti-IL-4R
Alternative Controller	Niedrige ICS-Zugabe, immer wenn SABA [†]	niedrige ICS-Zugabe, immer wenn SABA [†]	Mittlere ICS-Dosis oder niedrige ICS-Dosis+LTRA [‡]	Hohe ICS-Dosis + Tiotropium oder LTRA [‡]	Niedrigste effektive OCS-Dosis Cave: UAW
Reliever	B. Bed. ICS-Formoterol niedrig dos.*				
Alt. Reliever	Bei Bedarf kurzwirksamer β_2 -Agonist (SABA)				
<p>©GINA: Erwachsene und jugendliche Pat. > 12 Jahre; *off-label: nur Daten für Budesonid-Formoterol; [‡]niedrig dosiertes ICS-Formoterol als Reliever bei Pat. mit Budesonid-Formoterol- oder Beclometasondipropionat (BDP)-Formoterol als Erhaltungs- oder Bedarfstherapie; [†]off-label: ICS- u. SABA-Inhalationstherapie einzeln od. kombiniert; [#]sublinguale Immuntherapie (HDM SLIT = house dust mite sublingual immunotherapy) erwägen bei sensibilisierten Pat. mit allergischer Rhinitis u. $FEV_1 > 70\%$ vom Soll</p>					

Abbildung 3-4: Stufenschema zur medikamentösen Behandlung erwachsener Asthmapatienten der GINA-Empfehlungen (modifiziert nach [8]).

Wie auch in der NVL Asthma ist das medikamentöse Stufenschema in der GINA-Empfehlungen 2020 in fünf Stufen eingeteilt (vgl. Abbildung 3-4).

In **Stufe 1** wird analog zur NVL Asthma als Bedarfstherapie der Einsatz von niedrigdosierten ICS + Formoterol empfohlen. Im Gegensatz zur NVL Asthma wird jedoch der alleinige Einsatz von SABA als Bedarfstherapie in der GINA nicht genannt, während eine Kombination aus niedrigdosierten ICS + SABA in beiden Empfehlungen als alternative Therapie empfohlen wird.

Die **Stufe 2** der GINA empfiehlt eine Langzeittherapie mit niedrigdosierten ICS alleine oder die Therapie mit niedrigdosierten ICS + Formoterol. Dies ist abweichend zur NVL Asthma, in der in Stufe 2 die Langzeittherapie mit niedrigdosierten ICS in Kombination mit SABA als Bedarfstherapie genannt wird. Die Behandlung mit niedrigdosierten ICS + Formoterol wird in der NVL Asthma in Stufe 2 ausschließlich als Bedarfstherapie angesehen. Ebenfalls abweichend zur NVL Asthma wird als Alternative in Stufe 2 der GINA-Empfehlungen die Therapie mit LTRA oder niedrigdosierten ICS + SABA genannt.

Sowohl die GINA-Empfehlungen als auch die NVL Asthma nennen als bevorzugte Therapie in **Stufe 3** eine Langzeittherapie mit niedrigdosierten ICS + LABA. ICS in mittlerer Dosierung sowie niedrigdosierte ICS + LTRA werden ebenfalls in beiden Stufenschemata als Alternativen in Stufe 3 angesehen. Abweichend zur GINA nennt die NVL jedoch außerdem die off-label-Therapie mit niedrigdosierten ICS + LAMA als Therapiealternative. Zusätzlich zur Langzeittherapie wird sowohl in der GINA als auch in der NVL Asthma ab Stufe 3 außerdem eine Bedarfstherapie nach dem *Maintenance and Reliever Therapy* (MART)-System empfohlen, bei dem die Langzeittherapie gleichzeitig auch die Bedarfstherapie darstellt. Niedrigdosiertes ICS + Formoterol wird hier sowohl als täglich eingenommene Langzeittherapie, als auch bei Bedarf

bei akuter Verschlechterung der Symptome eingesetzt. Der Vorteil der MART-Therapie ist, dass der Patient lediglich einen Inhalator benötigt. Auch in der NVL Asthma wird ab Stufe 3 die Bedarfstherapie mit ICS + Formoterol als Bedarfstherapie empfohlen, wenn diese auch die Langzeittherapie darstellt. Dies entspricht dem MART-System. Sowohl in den GINA-Empfehlungen als auch in der NVL Asthma wird SABA als alternative Bedarfstherapie in Stufe 3 genannt.

In **Stufe 4** der GINA-Empfehlungen wird eine Therapie mit mitteldosierten ICS + LABA genannt. Alternativ können außerdem hochdosierte ICS + Tiotropium oder hochdosierte ICS + LTRA als Langzeittherapie eingesetzt werden. Abweichend davon wird in der NVL Asthma bevorzugt eine Therapie mit mittel- bis hochdosierten ICS + LABA oder der Einsatz von mittel- bis hochdosierten ICS + LABA + LAMA empfohlen. Laut NVL Asthma können Patienten in Stufe 4 demnach bereits hochdosierte ICS als Langzeittherapie erhalten.

Die Therapie mit hochdosierten ICS + LABA wird in der GINA ab **Stufe 5** empfohlen. Hier sind auch Add-on-Therapien wie Tiotropium, anti-IgE-, anti-IL-5/IL-5R- und anti-IL4-Antikörper möglich. Diese Add-on-Therapien sind in der NVL Asthma ebenfalls in Stufe 5 benannt, allerdings in Kombination mit ICS in Höchstdosis. Die GINA-Empfehlung gibt für ICS dagegen keinen Höchstdosisbereich an, sondern lediglich einen Hochdosisbereich, der die Dosisspanne für die Höchstdosis laut NVL Asthma umfasst.

Sowohl die NVL Asthma als auch die GINA-Empfehlungen nennen als Alternative in Stufe 5 außerdem den Einsatz von systemischen Kortikosteroiden als Dauertherapie in der niedrigstmöglichen Dosierung, wobei jeweils auf die Risiken von Nebenwirkungen und Langzeitfolgen hingewiesen wird.

Charakterisierung der Zielpopulation

Die Zulassung von Trimbow[®] umfasst erwachsene Patienten mit Asthma, deren Erkrankung trotz einer Behandlung mit mittel- oder hochdosierten ICS und LABA unzureichend kontrolliert ist und bei denen im Vorjahr eine oder mehrere Exazerbationen aufgetreten sind. Es handelt sich bei Trimbow[®] um eine Dreifachfixkombination der Wirkstoffe Beclometason, Formoterol und Glycopyrronium, und damit um eine ICS/LABA/LAMA Kombination. Damit ist die Therapie mit Trimbow[®] geeignet für Patienten ab der Therapiestufe 4.

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.

Therapeutischer Bedarf

Asthma ist eine chronisch rezidivierende Erkrankung, die mit den oben genannten Therapieoptionen behandelt, jedoch nicht geheilt werden kann. Im Vordergrund der medikamentösen Therapie steht die Reduktion von Symptomen, insbesondere die Vermeidung von Asthma-Exazerbationen. Ein großer Anteil der Patienten erreicht jedoch diese Therapieziele nicht, bzw. nicht dauerhaft und leidet trotz bestehender Therapie unter unkontrolliertem Asthma mit wiederholtem Auftreten von akuten Asthma-Exazerbationen [24-26].

Patienten mit unkontrolliertem Asthma sind häufig in ihren alltäglichen Aktivitäten, sowohl bei ihrer Arbeit als auch im Privaten stark beeinträchtigt und klagen häufiger über krankheitsbedingtes nächtliches Erwachen und Schlafprobleme. Dies verringert die von den Patienten empfundene gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) deutlich. Die Lebensqualität ist dabei bei schwerem im Vergleich zu mildem bis mittelschwerem Asthma und bei unkontrolliertem Asthma im Vergleich zu kontrolliertem Asthma durchweg niedriger [12-14, 25, 27].

Die Gründe für eine unzureichende Asthmakontrolle können patientenindividuell unterschiedlich sein. Bei Patienten, die bereits eine intensive Therapie erhalten, ist die limitierte Anzahl weiterer Therapieoptionen als Grund zu nennen [2, 28]. Besonders bei Patienten mit langer Krankheitsgeschichte kann es außerdem zu einer Unterversorgung kommen, wenn die Patienten Arztbesuche vermeiden und ein unkontrolliertes Asthma daher erst spät diagnostiziert wird. Außerdem empfinden viele Patienten Asthmasymptome, die eine schlechte Asthmakontrolle zur Folge haben, als Teil ihrer Erkrankung und unterschätzen diese daher [29]. Eine schlechte Inhalationstechnik und komplizierte Inhalationsgeräte können die Medikamentenabgabe und -einnahme zusätzlich beeinträchtigen. Zudem können mehrere inhalative Behandlungen und komplexe Applikatorgeräte zu einer schlechten Adhärenz beitragen [30]. Bei der Therapieeskalation oder -deeskalation sollte daher, sofern möglich, auch auf eine Kontinuität des verwendeten Applikatorgerätes geachtet werden, um die Anwendung für den Patienten zu erleichtern. Behandlungen mit einer freien Dreifachtherapie sind für Patienten unpraktisch und können sich negativ auf die Einhaltung und Persistenz auswirken, während eine Einzelinhalationstherapie die Einhaltung der Behandlung verbessern kann [31-33]. Eine gute Einhaltung der Medikation führt zu einem verringerten Auftreten von Symptomen und das Mortalitätsrisiko der Patienten sinkt [34]. Eine einfach zu verwendende, bequeme, effektive und an die Bedürfnisse des Patienten angepasste Therapiestrategie kann daher wesentlich zum Behandlungserfolg beitragen.

Abdeckung des therapeutischen Bedarfs durch Beclometason/Formoterol/Glycopyrronium

Die Dreifachfixkombination BDP/FF/G (Trimbow[®]) stellt eine neue Therapiealternative für Patienten ab Stufe 4 (nach NVL Asthma) dar. BDP/FF/G kann bei Patienten eingesetzt werden, die mit einer Behandlung mit mittel- oder hochdosierten ICS und LABA keine adäquate Asthmakontrolle erfahren.

Die Kombination aus BDP/FF/G ist pharmakologisch aufeinander abgestimmt und der Wirkmechanismus der drei Wirkstoffklassen sehr gut geeignet, um die Asthmasymptome zu reduzieren. Alle drei Wirkstoffe liegen in extrafeiner Formulierung vor, d.h. die Voraussetzung für

eine gleichmäßige Ko-Deposition im Lungengewebe ist gegeben. Formoterol ist ein LABA mit einem sehr schnellen Wirkeintritt und daher das präferierte LABA in Kombination mit ICS ab Stufe 1 der NVL Asthma. Aktuell ist BDP/FF/G im Anwendungsgebiet Asthma die Dreifachfixkombination mit dem schnellsten Wirkeintritt.

Durch die Kombination der drei Wirkstoffe in einem Inhalator mit einfacher Anwendung ist es möglich, die Therapieadhärenz der Patienten deutlich zu steigern und unerwünschte Nebenwirkungen und Risiken durch die parallele Einnahme von drei Monosubstanzen zu verringern. BDP/FF/G ist außerdem sowohl in einer mittleren ICS-Dosierung als auch einer hohen ICS-Dosierung zugelassen. Dies erleichtert die Therapieeskalation oder -deeskalation, da die Patienten kein neues Applikatorsystem verwenden müssen, um eine Anpassung umsetzen zu können. Auch die Deeskalation zu einer BDP/FF-Kombination (Foster®) ist unproblematisch möglich, ohne ein neues Applikatorsystem verwenden zu müssen. Folglich ist insbesondere für Patienten, die bereits eine Kombination aus BDP/FF als Zweifachfixkombination einnehmen, jedoch keine adäquate Asthmakontrolle erfahren, die Eskalation zu der Dreifachfixkombination BDP/FF/G eine wichtige neue Therapiealternative. Mit Trimbow® und Foster® ist damit die Therapieeskalation oder -deeskalation innerhalb der Stufen 1 bis 4 des NVL Asthma Stufenschemas möglich, ohne ein neues Applikationssystem verwenden zu müssen.

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.

Beclometason/Formoterol/Glycopyrronium (BDP/FF/G) ist zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit Asthma, die mit einer Kombination aus einem langwirksamen Beta-2-Agonisten und einem mittel- oder hochdosierten inhalativen Kortikosteroid nicht ausreichend eingestellt sind und bei denen im vergangenen Jahr mindestens eine Asthma-Exazerbation aufgetreten ist, zugelassen. Zur Schätzung der Prävalenz und Inzidenz wird zunächst allgemein die Patientenzahl für erwachsene Patienten mit Asthma in Deutschland ermittelt und im Folgenden auf Basis dieser Schätzung das Anwendungsgebiet auf Patienten mit bestehender Therapie mit ICS und LABA, die unkontrolliertes Asthma aufweisen, eingegrenzt.

Schätzung der Prävalenz und Inzidenz von Asthma

Zur Ermittlung der Prävalenz und Inzidenz von Asthma bei erwachsenen Patienten in Deutschland wurden in einer orientierenden Literaturrecherche geeignete Quellen identifiziert (siehe Tabelle 3-3 und Tabelle 3-4) sowie die Referenzen der vorhergehenden Nutzenbewertungen im Anwendungsgebiet Asthma berücksichtigt.

Als epidemiologische Studien des Robert-Koch-Instituts (RKI), die das Anwendungsgebiet Asthma umfassen, sind zunächst die Studie zur *Gesundheit Erwachsener in Deutschland* (DEGS1)-Studie sowie die *Gesundheit in Deutschland aktuell* (GEDA)-Studie zu nennen.

Die DEGS1-Studie wurde 2013 veröffentlicht und untersucht einen Zeitraum von 2008 bis 2011 [35]. In der Studie wurden 7.988 Personen durch ein standardisiertes, computergestütztes Interview (CAPI) unter anderem zu einer bestehenden Diagnose Asthma befragt. Die Erhebung berücksichtigt außerdem Laboranalysen und medizinische Befunde, durch die eine Validierung der Patientenangaben möglich ist. In der DEGS1-Studie wird eine Prävalenz von 5,0 % für erwachsene Asthmapatienten berichtet.

Bei der GEDA-Studie des RKI handelt es sich um eine kontinuierliche Beobachtung von Entwicklungen im Krankheitsgeschehen sowie im Gesundheits- und Risikoverhalten der deutschen Bevölkerung [36-39]. Die erste Erhebung erfolgte 2009 durch telefonische Interviews, in denen der Gesundheitszustand, das Befinden, die Lebensumstände und Lebensgewohnheiten erfragt wurden. Die derzeit aktuellste verfügbare Auswertung stammt aus dem Jahr 2014/2015. Im Zuge dieser Erhebung wurde erstmals vollständig der Fragebogen des „*European Health Interview Survey*“ (EHIS, Wave 2) integriert, um eine Harmonisierung auf europäischer Ebene zu ermöglichen. Eine der Fragen an die Studienteilnehmer lautet dabei: „Hatten Sie in den letzten 12 Monaten eine der folgenden Erkrankungen oder Beschwerden?“, wobei in der darauffolgenden Liste auch „Asthma, einschließlich allergisches Asthma“ eine Antwortmöglichkeit darstellte. In der GEDA-Studie von 2014/2015 wird eine 1-Jahresprävalenz von 6,2 % bei der erwachsenen Bevölkerung berichtet.

Neben den beiden Quellen des RKI ist noch die 2018 publizierte Analyse des Zentralinstituts für die kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik (Zi) zu nennen, in der bundesweite Abrechnungsdaten verwendet werden, um die Diagnoseprävalenz und -inzidenz im Anwendungsgebiet Asthma zu ermitteln [11]. Dabei wurde Asthma definiert als eine zweimalige Diagnose nach ICD-10-GM Kodierung J.45. – („Asthma bronchiale“), wobei alle Subkodierungen (J45.0, J45.1, J45.8 und J45.9) in die Analyse einbezogen wurden. Die Auswertung des Zi erstreckt sich über die Jahre 2009 bis 2016, wobei für das Jahr 2016 Daten für insgesamt 70.416.019 Versicherte vorlagen. Für die erwachsene Bevölkerung ergab sich eine 1-Jahres-Prävalenz von 5,85 % für Asthma. Da in die Analyse lediglich Patienten eingingen, die die Diagnose Asthma erhielten, handelt es sich dabei um die sogenannte Diagnoseprävalenz. Diese stellt unter Umständen eine Unterschätzung der epidemiologischen Prävalenz, die etwa durch Bevölkerungsbefragung ermittelt wird, dar. Weiterhin wurde in der Publikation des Zi die kumulative Inzidenz von Asthma in den Jahren 2011 bis 2016 untersucht. Für die erwachsene Bevölkerung wurde dabei eine Inzidenzrate von 5,5 % je 1.000 Personenjahren angegeben.

In den vorhergehenden Nutzenbewertungsverfahren im Anwendungsgebiet Asthma wurden unterschiedliche Quellen zur Ermittlung der Patientenzahl im Anwendungsgebiet Asthma herangezogen. Während in den Verfahren Mepolizumab (D-211), Reslizumab (D-271) und Dupilumab (D-482) ebenfalls auf die oben genannten öffentlichen Quellen zurückgegriffen wurde, ist in Modul 3A des Nutzendossiers zu Benralizumab (D-341) eine GKV-Routinedatenanalyse mit Daten des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung Berlin (InGef) dargestellt [40]. Anhand von Daten aus dem Jahr 2015 wird unter Verwendung der Diagnosecodes J45.-, J45.0, J45.1, J45.8, J45.9 und J46.- die Prävalenz von Asthma ermittelt. In der deutschen Gesamtbevölkerung wird eine Diagnoseprävalenz von 10,28 % und eine Inzidenz von 1,28 % berichtet.

Tabelle 3-3: Übersicht über die relevanten Quellen zur Prävalenz von erwachsenen Asthmapatienten in Deutschland

Quelle	Studienpopulation	Methode der Studienerhebung	Studienzeitraum/Referenzjahr	1-Jahres Prävalenz [95 % KI]	Inzidenz
GEDA 2014/2015-EHIS [36]	22.671	Befragung	11/2014 – 07/2015	6,2 % [5,8 – 6,7]	-
DEGS1-Studie [35]	7.988	Befragung und medizinische Untersuchung	2008 – 2011	5,0 % [4,4 – 5,6]	-
Zi-Versorgungsatlas [11]	2016: 70.416.019	Auswertung bundesweiter vertragsärztlicher Abrechnungs- sowie Arzneiversorgungsdaten	2009 – 2016	2016: 5,85 % [5,8 – 5,9]	Inzidenzrate 5,5 % je 1.000 Personenjahre
Benralizumab Dossier (D-341) [40]	ca. 4 Millionen Versicherte	Auswertung von GKV-Routinedaten der Forschungsdatenbank des InGef	2015	10,28 %	1-Jahres-Inzidenz: 1,28 %
Mittelwert				6,83 %	-
GEDA: Gesundheit in Deutschland aktuell; EHIS: European Health Interview Survey; DEGS1: Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland – Welle 1; Zi: Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik; KI: Konvidenzintervall; InGef: Instituts für angewandte Gesundheitsforschung Berlin					

Zusammenfassend ergibt sich aus den verfügbaren Quellen eine Prävalenzspanne von 5,0 % – 10,28 % mit einer mittleren Prävalenz von 6,83 % für erwachsene Patienten in Deutschland. Bei einer Verwendung einer Unsicherheitsspanne von ± 10 % ergibt sich eine Prävalenz von **6,83 % (6,15 % – 7,51 %)**.

Die Inzidenz für Asthma wird lediglich in zwei Quellen angegeben [11, 40]. Da es sich bei Asthma um eine chronische Erkrankung handelt, bei der es zu langjährigen Krankheitsverläufen kommt, ist die Inzidenz in diesem Anwendungsgebiet lediglich von untergeordneter Bedeutung und wird im Folgenden nicht weiter betrachtet.

Schätzung der Prävalenz von Asthma bei Patienten, deren Erkrankung mit einer Kombination von mittel- bis hochdosierten ICS und LABA nur unzureichend kontrolliert werden kann

BDP/FF/G ist zugelassen als Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit Asthma, die mit einer Kombinationstherapie aus einem langwirksamen β -2-Agonisten (LABA) und einem mittel- oder hochdosierten inhalativen Kortikosteroid (ICS) nicht ausreichend eingestellt sind. Damit sind Patienten in den Stufen 4 und 5 des NVL Asthma-Stufenschemas für eine Behandlung mit BDP/FF/G prinzipiell geeignet [2]. Zwar ist das Stufenschema der internationalen GINA-Empfehlungen leicht abweichend von der NVL Asthma beschrieben, die Stufen 4 und 5 beinhalten aber auch hier Asthma-Patienten, die mit mittel- bis hochdosierten ICS + LABA behandelt werden (Abbildung 3-4). Die Therapieoptionen der Stufe 4 und 5 nach GINA-Empfehlungen finden sich demnach bezüglich der Dreifachfixkombinationen in Stufe 4 der NVL Asthma.

Zur Ermittlung des Anteils der Patienten, die mit mittel- bis hochdosierten ICS + LABA behandelt werden und die dennoch unkontrolliertes Asthma aufweisen, wurden die bereits publizierten Angaben aus Nutzenbewertungen und Beschlüssen des G-BAs im Anwendungsgebiet Asthma sowie die identifizierten Quellen aus der orientierenden Literaturrecherche herangezogen.

Prävalenz von Asthmapatienten unter Therapie mit mittel- bis hochdosierten ICS

Im Nutzendossier zu Benralizumab (D-341) ist eine GKV-Routinedatenanalyse von ca. 4 Millionen Versicherten dargestellt [40]. Die Zielpopulation ist dabei in einem mehrschrittigen Verfahren hergeleitet, wobei die Schritte 1 bis 4 auch für das vorliegende Dossier relevant sind:

- (1) Selektion von Patienten mit Asthma,
- (2) Ausschluss der Patienten < 18 Jahre,
- (3) Ausschluss der Patienten ohne LABA-Therapie und
- (4) Ausschluss der Patienten, die keine mittlere oder hohe ICS-Dosis erhalten.

Die resultierende Population wird auch als „erwachsene Patienten mit Asthma gemäß Stufe 4/5 des GINA-Schemas, d.h. mit intensiver Erhaltungstherapie“ bezeichnet. Die im Benralizumab-Dossier ermittelte Prävalenz für erwachsene Asthmapatienten mit mittel-bis hochdosierter ICS + LABA Therapie beträgt 17,9 % (siehe Tabelle 3-4).

Die Arbeit von Vianello et al. aus dem Jahr 2019 untersucht die Prävalenz von Asthmapatienten der GINA-Stufen 4/5 in der italienischen Bevölkerung [41]. Unter den Asthmapatienten werden hier 5,6 % der Patienten in den GINA-Stufen 4/5 bzw. mit ICS + LABA sowie einem weiteren Medikament zur Erhaltungstherapie behandelt. Die Definition der Patienten ist damit etwas enger als nötig gefasst, da ausschließlich Patienten eingeschlossen wurden, die bereits mit drei

Medikamenten zur Erhaltungstherapie behandelt werden. Die resultierende Prävalenz von 5,55 % der Asthmapatienten stellt damit eine Unterschätzung der im vorliegenden Dossier betrachteten Zielpopulation dar (siehe Tabelle 3-4).

In der französischen Kohortenstudie „*Cohorte Obstruction Bronchique et Asthme*“ (COBRA), die 2018 von Nordon et al. publiziert wurde, gingen Daten von 988 Asthmapatienten ein [42]. Der Anteil der Asthmapatienten, die für mindestens 12 Monate eine Behandlung erhielten, welche den GINA-Stufen 4/5 zugeordnet werden kann, und demnach mit mittel- bis hochdosierten ICS + LABA behandelt wurden, lag bei 30,6 % (siehe Tabelle 3-4).

Die 2019 veröffentlichte Publikation von Settipane et al. betrachtet ebenfalls den Anteil von Asthmapatienten der GINA-Stufen 4/5 [43]. In die Analyse gingen Daten von insgesamt 2.461.172 Patienten in den USA ein. Von den ermittelten 605.614 Asthmapatienten konnten insgesamt 92.027 Patienten den GINA-Stufen 4/5 zugeordnet werden. Daraus resultiert eine Prävalenz für Asthmapatienten unter Therapie mit mittel- bis hochdosierten ICS + LABA von 15,2 % (siehe Tabelle 3-4).

Husereau et al. publizierte 2018 eine Analyse von kanadischen Patienten aus den Jahren 2010 bis 2014 [44]. In die Analyse flossen Daten von mehr als 950.000 Patienten ein, wovon 8.203 Patienten eine gesicherte Asthmediagnose aufwiesen. Von diesen erhielten 768 Patienten mittel- bis hochdosiertes ICS + LABA, wodurch sich eine Prävalenz von 27,38 % an den Asthmapatienten ergibt (siehe Tabelle 3-4).

Tabelle 3-4: Übersicht über die relevanten Quellen zur Prävalenz von Asthmapatienten unter Therapie mit mittel- bis hochdosierten ICS

Quelle	Studienpopulation	Land	Studienzeitraum/Referenzjahr	Anteil der Asthmapatienten mit Therapie mit mittel- bis hochdosiertem ICS
Dossier Benralizumab [40]	Routinedaten von ca. 4 Millionen Versicherten	Deutschland	2015	17,9 %
Vianello et al. 2019 [41]	> 4 Mio. Individuen (103.138 Asthmapatienten)	Italien	2011-2016	5,6 %
Nordon et al. 2018 [42]	988 Asthmapatienten	Frankreich	2007-2014	30,6 %
Settipane et al. 2019 [43]	2,46 Mio. Asthmapatienten	USA	2012-2015	15,2 %
Husereau et al. 2018 [44]	> 950.000 Patienten (8.203 Asthmapatienten)	Kanada	2010-2014	27,4%
Mittelwert				19,34 %

Die in der Literatur angegebenen Prävalenzen für Asthmapatienten unter einer Therapie mit mittel- bis hochdosierten ICS-Behandlung liegen zwischen 5,55 % und 27,38 % mit einem Mittelwert von 19,34 %. Um die potenzielle Unsicherheit der Angaben zu berücksichtigen wird eine Spanne von ± 10 % berücksichtigt. Daraus ergibt sich eine Prävalenz für Patienten unter Therapie mit mittel- bis hochdosierten ICS von **19,34 % (17,41 % – 21,27 %)** bezogen auf Patienten mit Asthmaerkrankung.

Prävalenz von Patienten mit unkontrolliertem Asthma

Es wurden verschiedene Quellen zur Ermittlung der Prävalenz von erwachsenen Asthmapatienten mit unkontrolliertem Asthma in Deutschland herangezogen (Tabelle 3-5).

Im Disease-Management-Programm (DMP) der KV Nordrhein werden insgesamt 119.285 Patienten mit Asthma betreut. Im Qualitätssicherungsbericht von 2018 wird bei 89,7 % der Patienten eine gute Symptomkontrolle berichtet [45]. Entsprechend liegt bei 10,3 % der Patienten eine lediglich unzureichende Symptomkontrolle und damit ein unkontrolliertes Asthma vor. Da die Patienten im DMP für Asthma engmaschig betreut werden und daher ein unkontrolliertes Asthma früher diagnostiziert und behandelt werden kann, ist hier jedoch bezogen auf die Gesamtbevölkerung von einer Unterschätzung der Patienten mit unkontrolliertem Asthma auszugehen.

In einer Studie zur Versorgungslage in Deutschland aus dem Jahr 2015 wurden Patienten zu ihrer Einschätzung der Asthmakontrolle befragt [46]. Die Befragung wurde dabei an die Definition von unkontrolliertem, bzw. teilweise kontrolliertem Asthma der NVL Asthma abgeleitet. Aus Patientensicht gaben 49,2 % der Befragten an, unter unkontrolliertem oder teilweise unkontrolliertem Asthma zu leiden.

In der Publikation von Kondola et al. aus dem Jahr 2016 wird die Asthmakontrolle anhand des Asthmakontrolltests (ACT) eingestuft [47]. Deutsche Asthmapatienten werden hier mithilfe eines Fragebogens um eine Einschätzung ihrer bestehenden Asthmakontrolle gebeten. Dabei gaben 55,8 % der Patienten an, unter einem schlecht kontrollierten Asthma zu leiden.

Auch in der Arbeit von Ritz et al. wurde der Asthmakontrolltest (ACT) angewendet. Hier gaben 20,3 % ein nicht gut kontrolliertes Asthma („*not well controlled asthma*“) und 24,6 % ein schlecht kontrolliertes Asthma („*very poorly controlled*“) an [48]. Insgesamt empfanden demnach 44,9 % der deutschen Asthmapatienten ihre Erkrankung als unkontrolliert.

Von Bülow et al. beschreibt 2014 den Anteil der schweren Asthmatiker, die im vergangenen Jahr mindestens eine Exazerbation erlitten [49]. Laut dieser Analyse liegt bei 19,6 % der dänischen Asthmapatienten ein unkontrolliertes Asthma vor.

In die „*International cross-sectional and longitudinal assessment on asthma control*“ (LIAISON)-Studie wurden 8.111 Asthmapatienten aus 12 europäischen Ländern eingeschlossen [50]. Mithilfe des Asthmakontrollfragebogens (ACQ-6) wurden die Patienten zu ihrer Einschätzung der Asthmakontrolle befragt. Dabei gaben 38,5 % der Patienten an, unter unkontrolliertem Asthma zu leiden.

Tabelle 3-5: Übersicht über die relevanten Quellen zur Prävalenz von Patienten mit unkontrolliertem Asthma

Quelle	Studienpopulation	Land	Studienzeitraum/Referenzjahr	Anteil der Patienten mit unkontrolliertem Asthma
DMP Nordrhein 2018 [45]	119.285 Patienten	Deutschland	2017	10,3 %
Brückner et al. 2015 [46]	8.000 Asthmapatienten	Deutschland	2010	49,2 %
Kondola et al. 2016 [47]	2.350 Asthmapatienten	Deutschland	2010-2013	55,8 %
Ritz et al. 2016 [48]	459 Asthmapatienten	Deutschland	2008	44,9 %
von Bülow et al. 2014 [49]	61.583 Patienten	Dänemark	2010	19,6 %
Braido et al. 2016 [50]	8.111 Asthmapatienten	Europa ^a	2014	38,5 %
Mittelwert				36,38 %
a: Europäische Studie mit Patienten aus Italien, Deutschland, Spanien, Polen, Frankreich, Ungarn, Türkei, UK, Belgien, Griechenland, Österreich und den Niederlanden				

In einem systematischen Review von Chen et al. aus dem Jahr 2018, in dem alle verfügbaren internationalen Arbeiten berücksichtigt werden, werden für den Anteil der Patienten mit unkontrolliertem Asthma innerhalb der Patienten, die mit einer Therapie entsprechend der GINA Stufen 4/5 behandelt werden, Prävalenzen zwischen 14,2 % und 79,0 % angegeben [51]. Der sich aus den Quellen in Tabelle 3-5 ergebende Mittelwert von 36,38 % liegt somit innerhalb dieser Angaben. Um die Unsicherheit der Prävalenz zu berücksichtigen, wird eine Spanne von ± 10 % berücksichtigt. Demnach liegt die Prävalenz für Patienten mit unkontrolliertem Asthma bei **36,38 % (32,74 % – 40,02 %)**.

Die Studienlage zur Ermittlung des Anteils der Patienten, die mit mittel- bis hochdosierten ICS + LABA behandelt werden und die dennoch unkontrolliertes Asthma aufweisen, ist sehr heterogen. Gründe dafür sind beispielsweise die teilweise stark abweichenden Definitionen der Asthmaschweregrade oder die unterschiedlichen Angaben zur Asthmakontrolle. Insbesondere der Anteil der Patienten mit unkontrolliertem Asthma schwankt mit einer Spannweite von 10,3 % – 55,8 % deutlich. Dabei stellt der untere Wert mit 10,3 % eine Unterschätzung dar, da dieser einer Analyse von Asthmapatienten, die am DMP für Asthma teilnehmen, entstammt. Während einige Arbeiten die Asthmakontrolle anhand von Fragebögen zur Asthmakontrolle einschätzen [47, 48, 50], geht in anderen Quellen das Auftreten von klinischen Ereignissen, wie z.B. Exazerbationen, Hospitalisierungen oder der Gebrauch von Bedarfsmedikation in die Analyse ein [49]. Der durch die Quellen ermittelte Mittelwert liegt jedoch in einem Bereich, der auch in Übersichtsarbeiten genannt und daher als hinreichend valide eingeschätzt wird.

Asthmapatienten sind für eine Behandlung mit Trimbow® geeignet, wenn sie neben einer unzureichenden Asthmakontrolle mindestens eine Exazerbation innerhalb der vergangenen 12 Monate aufweisen. Dieses Kriterium lässt sich jedoch anhand der zur Verfügung stehenden, öffentlich zugänglichen Quellen nicht hinreichend abbilden. Daher wird im vorliegenden Dossier ausschließlich die unzureichende Asthmakontrolle als Kriterium berücksichtigt. Folglich ist die Ermittlung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation mit Unsicherheiten behaftet. Es handelt sich dabei um eine Überschätzung der Zielpopulation von unbekanntem Ausmaß.

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.

Zur Einschätzung der zeitlichen Entwicklung sind Studien geeignet, die über mehrere Jahre hinweg eine Erhebung der Prävalenz vornehmen. Hier ist insbesondere die GEDA-Studie des RKI zu nennen. Die erste Datenerhebung erfolgte im Jahr 2009, mit Folgeerhebungen in den Jahren 2010, 2012 und 2014/2015 [36-39]. In den Jahren von 2009 bis 2012 ist in den Daten ein Anstieg der 1-Jahresprävalenz von 5,4 % auf 6,3 % zu verzeichnen. Die zuletzt vorgenommene Erhebung aus dem Jahr 2014/2015 weist jedoch mit einer Prävalenz von 6,2 % auf eine Stagnation der Prävalenz in Deutschland hin. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die methodische Umsetzung der GEDA-Studie des Jahres 2014/2015 durch die erstmalige Verwendung des EHIS von den vorhergehenden Studien leicht abweicht. Die resultierende Prävalenz kann daher auch auf die methodischen Unterschiede in der Erhebung im Vergleich zu den vorherigen Jahren zurückzuführen sein.

Tabelle 3-6: Darstellung der zeitlichen Entwicklung der 1-Jahres-Prävalenz der GEDA Studien

Jahr	Prävalenz bei Erwachsenen mit Asthma [%]
2009	5,4
2010	5,3
2012	6,3
2014/2015	6,2
Quellen: [36-39].	

In der Analyse des Zi (Versorgungsatlas) wird ein Anstieg der Prävalenz des Asthmas unter Erwachsenen von 4,33 % im Jahr 2009 auf 5,85 % im Jahr 2016 berichtet [11]. Dies entspricht einem Anstieg von ca. 35 %. Im Vergleich zum Vorjahr stieg demnach die Prävalenz im Durchschnitt um jeweils 0,217 Prozentpunkte pro Jahr an (siehe Tabelle 3-7).

Tabelle 3-7: Darstellung der zeitlichen Entwicklung der 1-Jahres-Prävalenz des Zi

Jahr	Prävalenz bei Erwachsenen mit Asthma [%]	Anstieg im Vergleich zum Vorjahr
2009	4,33	-
2010	4,53	0,20
2011	4,78	0,25
2012	4,93	0,15
2013	5,15	0,22
2014	5,44	0,29
2015	5,65	0,21
2016	5,85	0,20
Mittelwert		0,217 %-Punkte
Quelle: [11]		

Bei der Betrachtung der Entwicklung zur Prävalenz bei Asthma in den kommenden 5 Jahren (d.h. bis zum Jahr 2025) ist daher mit einem leichten jährlichen Anstieg zu rechnen. Aufgrund der aktuellen Datenlage wird die Vorausberechnung mithilfe der Angaben der Zi-Studie vorgenommen (siehe Tabelle 3-8).

Tabelle 3-8: Voraussichtliche Bevölkerungsentwicklung und Prävalenzentwicklung von Asthma in Deutschland

Jahr	Vorausberechnung der erwachsenen Bevölkerung ^a	Vorausberechnung der Prävalenz ^b	Vorausberechnung der erwachsenen Patienten mit Asthma
2020	69,7	6,72	4.682.844
2021	69,7	6,94	4.834.193
2022	69,7	7,15	4.985.541
2023	69,7	7,37	5.136.890
2024	69,7	7,59	5.288.239
2025	69,6	7,8	5.221.067

a: Quelle: Prognose der Bevölkerungsentwicklung durch das Statistische Bundesamt (Destatis) in der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung [52]
b: Anstieg der Prävalenz für Asthma unter der Annahme einer linearen Fortschreibung auf Basis der Raten der Jahre 2009-2016 des Zi (jährlichen Zunahme um 0,217 Prozentpunkte) [11].

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).

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Trimbow®	Erwachsene Patienten mit unkontrollierter Asthmaerkrankung und mittel- bis hochdosierter ICS + LABA-Vorthherapie	291.937 (262.744 – 321.131)

Die Angabe der GKV-Patienten in der Zielpopulation ist mit Unsicherheiten behaftet. Laut Fachinformation ist Trimbow® für Patienten geeignet, die im Vorjahr mindestens eine Exazerbation aufwiesen. Da diese Angabe durch die zur Verfügung stehenden Quellen nicht abgebildet werden konnte, handelt es sich bei der angegebenen Anzahl an Patienten um eine Überschätzung unbekanntem Ausmaßes.

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.

Die Angaben zur deutschen Gesamtbevölkerung sowie zum Anteil der Erwachsenen innerhalb der Gesamtbevölkerung werden der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamts (Destatis) entnommen [52]. Danach liegt die Größe der Gesamtbevölkerung für das Jahr 2021 bei **83,5 Mio.** und die Anzahl der Erwachsenen bei **69,7 Mio.**

Die Ermittlung der Zielpopulation erfolgt anhand der in Abschnitt 3.2.3 hergeleiteten Prävalenz von Asthma sowie den mittleren Angaben für Patienten mit mittel- bis hochdosierter ICS + LABA-Therapie und mit unkontrolliertem Asthma (siehe Tabelle 3-10).

Nach den Angaben des BMG liegt die Anzahl der GKV-Versicherten derzeit bei 72.781.000 (Stand: Juli 2019) [53]. Unter Berücksichtigung der Größe der Gesamtbevölkerung von 83,5 Mio. ergibt sich daraus ein Anteil von **87,16 %** GKV-Versicherten.

Tabelle 3-10: Schrittweise Ermittlung der Patienten in der Zielpopulation

	Anzahl Mittelwert (Untere Grenze – Obere Grenze)	Prävalenz (Unsicherheitsspanne)	Quellen
Gesamtbevölkerung	83.500.000	-	[52]
Erwachsene Bevölkerung	69.700.000	-	[52]
Erwachsene Patienten mit Asthma	4.760.510 (4.284.459 - 5.236.561)	6,83 % (6,15 % – 7,51 %)	[11, 35, 36, 40]
Erwachsene Patienten mit Asthma mit Therapie mit mittel- bis hochdosierten ICS + LABA	920.683 (828.614 - 1.012.751)	19,34 % (17,41 % – 21,27 %)	[40-44]
Erwachsene Patienten mit unkontrolliertem Asthma mit Therapie mit mittel- bis hochdosierten ICS + LABA	334.944 (301.450 – 368,439)	36,38 % (32,74 % – 40,02 %)	[45-50]
Erwachsene Patienten mit unkontrolliertem Asthma mit Therapie mit mittel- bis hochdosierten ICS + LABA in der GKV	291.937 (262.744 – 321.131)	87,16 %	[53]

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 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 3-11: 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
BDP/FF/G Trimbow®	Erwachsene Patienten mit Asthma, die mit einer Kombinationstherapie aus einem langwirksamen β -2-Agonisten (LABA) und einem mittel- oder hochdosierten inhalativen Kortikosteroid (ICS) nicht ausreichend eingestellt sind und bei denen im vergangenen Jahr mindestens eine Asthma-Exazerbation aufgetreten ist.	Nicht belegt	291.937 (262.744 – 321.131)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 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 Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, ergeben sich aus der Herleitung der Zielpopulation in Abschnitt 3.2.4. Auf Basis der in Modul 4A dargestellten Evidenz ergibt sich formal gesehen kein Beleg für einen Zusatznutzen.

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.

Für die Beschreibung des Krankheitsbildes und des therapeutischen Bedarfs wurde die aktuelle medizinisch-wissenschaftliche Fachliteratur, insbesondere international und national anerkannte Leitlinien, sowie abgeschlossene Nutzenbewertungsverfahren im Anwendungsgebiet Asthma, herangezogen.

Zur Identifikation epidemiologischer Daten wurde eine orientierende Literaturrecherche durchgeführt. Hierzu wurde die frei verfügbare Datenbank MEDLINE mithilfe der Suchoberfläche Pubmed nach relevanten Publikationen aus den letzten fünf Jahren durchsucht. Die folgenden Schlagworte wurden gesucht: „epidemiology“, „prevalence“, „incidence“, „asthma“, „severe asthma“, „persistent asthma“, „uncontrolled asthma“. Dabei wurden auch *Medical Subject Headings* (MeSH)-Terms eingesetzt und Trunkierungen verwendet (z.B. epidemiol*). Die Recherche fand am 02.12.2020 statt.

Zur Hochrechnung der Zielpopulation und der Berechnung des Anteils an GKV-Patienten wurden Daten des Statistischen Bundesamtes sowie Informationen des BMG herangezogen.

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. Buhl R, Bals R, Baur X, Berdel D, Criée C-P, Gappa M, et al. (2017): S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma. AWMF. [Zugriff: 21.08.2020]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-0091_S3_Asthma_Diagnostik_Therapie_2017-11_1-abgelaufen.pdf.
2. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2020): Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma; 4. Auflage, 2020; Version 1. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: <https://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/asthma/asthma-4aufl-vers1-lang.pdf>.

3. Global Initiative For Asthma (2015): Global strategy for asthma management and prevention. [Zugriff: 12.11.2020]. URL: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2016/01/GINA_Report_2015_Aug11-1.pdf.
4. Corren J (2013): Asthma phenotypes and endotypes: an evolving paradigm for classification. *Discovery medicine*; 15(83):243-9.
5. Lommatzsch M, Virchow JC (2014): Schweres Asthma: Definition, Diagnostik und Therapie. *Dtsch Arztebl*; 111(50):847-55.
6. Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, Bruijnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, et al. (2001): A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy*; 56(9):813-24.
7. Fahy JV (2009): Eosinophilic and Neutrophilic Inflammation in Asthma. *Proceedings of the American Thoracic Society*; 6(3):256-9.
8. Global Initiative For Asthma (2020): Global strategy for asthma management and prevention - Updated 2020. [Zugriff: 27.05.2020]. URL: <https://ginasthma.org/gina-reports/>.
9. Global Initiative For Asthma (2020): Global strategy for asthma management and prevention - Updated 2020; Online Appendix. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-Appendix_final-wms.pdf.
10. Rix I, Håkansson K, Larsen CG, Frenndø M, von Buchwald C (2015): Management of chronic rhinosinusitis with nasal polyps and coexisting asthma: A systematic review. *American journal of rhinology & allergy*; 29(3):193-201.
11. Akmatov M, 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.
12. Çoban H, Ediger D (2018): Control of asthma, quality of life, anxiety and depression symptoms among Turkish patients with asthma. *Electron J Gen Med*; 15(5):em71.
13. Lomper K, Chudiak A, Uchmanowicz I, Rosinczuk J, Jankowska-Polanska B (2016): Effects of depression and anxiety on asthma-related quality of life. *Pneumonologia i alergologia polska*; 84(4):212-21.
14. Teodorescu M, Broytman O, Curran-Everett D, Sorkness RL, Crisafi G, Bleecker ER, et al. (2015): Obstructive Sleep Apnea Risk, Asthma Burden, and Lower Airway Inflammation in Adults in the Severe Asthma Research Program (SARP) II. *The journal of allergy and clinical immunology In practice*; 3(4):566-75.e1.
15. European Medicines Agency (2015): Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of asthma. [Zugriff: 12.10.2020]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-asthma_en.pdf.
16. Czernotta A (2004): Diagnostik und Behandlung von Asthma-Exazerbationen. *Ars Medici Dossier*; (IV):15-8.
17. Aaron SD, Vandemheen KL, FitzGerald JM, Ainslie M, Gupta S, Lemièrre C, et al. (2017): Reevaluation of Diagnosis in Adults With Physician-Diagnosed Asthma. *Jama*; 317(3):269-79.
18. Criée CP, Baur X, Berdel D, Bösch D, Gappa M, Haidl P, et al. (2014): S2k-Leitlinie Spirometrie: Registernummer 020-017. AWMF. [Zugriff: 25.10.2020]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-017l_S2k_Spirometrie-2015-05-abgelaufen.pdf.

19. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. (2005): Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J*; 26(5):948-68.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2020-B-177 - VERTRAULICH.
21. Boehringer Ingelheim International GmbH (2007): Spiriva® Respimat®; Fachinformation. Stand: Oktober 2018 [Zugriff: 21.08.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
22. MEDA Pharma GmbH & Co. KG (2004): Formatrix® 6 Mikrogramm Novolizer® Formatrix® 12 Mikrogramm Novolizer®; Fachinformation. Stand: Juli 2017 [Zugriff: 21.08.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
23. Sears MR (2013): The FDA-mandated trial of safety of long-acting beta-agonists in asthma: finality or futility? *Thorax*; 68(2):195-8.
24. Bosnic-Anticevich S, Kritikos V, Carter V, Yan KY, Armour C, Ryan D, et al. (2018): Lack of asthma and rhinitis control in general practitioner-managed patients prescribed fixed-dose combination therapy in Australia. *The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma*; 55(6):684-94.
25. Hiles SA, Harvey ES, McDonald VM, Peters M, Bardin P, Reynolds PN, et al. (2018): Working while unwell: Workplace impairment in people with severe asthma. *Clin Exp Allergy*; 48(6):650-62.
26. Lee YJ, Kwon SH, Hong SH, Nam JH, Song HJ, Lee JS, et al. (2017): Health Care Utilization and Direct Costs in Mild, Moderate, and Severe Adult Asthma: A Descriptive Study Using the 2014 South Korean Health Insurance Database. *Clinical therapeutics*; 39(3):527-36.
27. Mosnaim G, Lee LK, Carpinella C, Ariely R, Gabriel S, Lugogo NL (2018): The impact of uncontrolled asthma on quality of life among treated, adherent patients with persistent asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*; 141(2):AB222.
28. Peters SP, Ferguson G, Deniz Y, Reisner C (2006): Uncontrolled asthma: a review of the prevalence, disease burden and options for treatment. *Respir Med*; 100(7):1139-51.
29. Bidad N, Barnes N, Griffiths C, Horne R (2018): Understanding patients' perceptions of asthma control: a qualitative study. *Eur Respir J*; 51(6):1701346.
30. Perez M, Dominguez J, Armengol S, Paz S, Lizan L (2013): PRS16: The influence of improved adherence and persistence in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) costs: Systematic review of the literature. *Value in Health*; 16:A368-A9.
31. Marceau C, Lemiere C, Berbiche D, Perreault S, Blais L (2006): Persistence, adherence, and effectiveness of combination therapy among adult patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol*; 118(3):574-81.
32. Stempel DA, Stoloff SW, Carranza Rosenzweig JR, Stanford RH, Ryskina KL, Legorreta AP (2005): Adherence to asthma controller medication regimens. *Respir Med*; 99(10):1263-7.
33. Stoloff SW, Stempel D, Meyer J, Stanford RH, Carranza Rosenzweig JR (2004): Improved refill persistence with fluticasone propionate and salmeterol in a single inhaler compared with other controller therapies. *J Allergy Clin Immunol*; (113(2)):245-51.
34. Vestbo J, Anderson JA, Calverley PM, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, et al. (2009): Adherence to inhaled therapy, mortality and hospital admission in COPD. *Thorax*; 64(11):939-43.

35. Langen U, Schmitz R, Steppuhn H (2013): Häufigkeit allergischer Erkrankungen in Deutschland. Bundesgesundheitsblatt; 56:698-706.
36. Steppuhn H, Kuhnert R, Scheidt-Nave C (2017): 12-Monats-Prävalenz von Asthma bronchiale bei Erwachsenen in Deutschland. Journal of Health Monitoring; 2(3):36-45.
37. Robert Koch-Institut (2011): Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes - Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie "Gesundheit in Deutschland aktuell 2009".
38. Robert Koch-Institut (2012): Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes - Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie "Gesundheit in Deutschland aktuell 2010".
39. Robert Koch-Institut (2014): Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes - Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie "Gesundheit in Deutschland aktuell 2012".
40. Astra Zeneca GmbH (2018): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Benralizumab (Fasenra®) Modul 3A. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2306/2018-02-14_Modul3A_Benralizumab.pdf.
41. 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. World Allergy Organ J; 12(4):100032-.
42. 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. Respir Med; 144:42-9.
43. 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 United States. Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology; 123(6):564-72.
44. 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 Clin Immunol; 14:15.
45. Groos S, Kretschmann J, Macare C, Weber A, Hagen B (2018): Qualitätsbericht 2018 - Disease-Management-Programme in Nordrhein; Herausgeber: Nordrheinische Gemeinsame Einrichtung Disease-Management-Programme GbR. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: https://www.kvno.de/fileadmin/shared/pdf/print/berichte/dmp-berichte/qualbe_dmp18.pdf.
46. Bücken B, Löscher S, Schürer C, Schaper K, Abholz HH, Wilm S (2015): Asthma in Deutschland: Versorgungslage aus Patientensicht. Eine Fragebogenstudie zum Disease-Management-Programm Asthma. Deutsche Medizinische Wochenschrift; 140(6):e60-6.
47. Kondla A, Glaab T, Pedersini R, Lommatzsch M (2016): Asthma control in patients treated with inhaled corticosteroids and long-acting beta agonists: A population-based analysis in Germany. Respir Med; 118:58-64.
48. Ritz T, Wittchen HU, Klotsche J, Mühlig S, Riedel O (2016): Asthma Trigger Reports Are Associated with Low Quality of Life, Exacerbations, and Emergency Treatments. Annals of the American Thoracic Society; 13(2):204-11.
49. von Bülow A, Kriegbaum M, Backer V, Porsbjerg C (2014): The prevalence of severe asthma and low asthma control among Danish adults. The journal of allergy and clinical immunology In practice; 2(6):759-67.
50. Braidó F, Brusselle G, Guastalla D, Ingrassia E, Nicolini G, Price D, et al. (2016): Determinants and impact of suboptimal asthma control in Europe: The International

- Cross-sectional and Longitudinal Assessment on Asthma Control (LIAISON) study. *Respiratory research*; 17(1):51.
51. Chen S, Golam S, Myers J, Bly C, Smolen H, Xu X (2018): Systematic literature review of the clinical, humanistic, and economic burden associated with asthma uncontrolled by GINA Steps 4 or 5 treatment. *Current medical research and opinion*; 34(12):2075-88.
 52. Statistisches Bundesamt (Destatis) (2020): 14. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung für Deutschland. Variante 2: Moderate Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, Lebenserwartung und Wanderung (G2L2W2). [Zugriff: 18.11.2020]. URL: <https://service.destatis.de/bevoelkerungspyramide/>.
 53. Bundesministerium für Gesundheit (2019): Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln- (Stand: Juli 2019). [Zugriff: 23.10.2020]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2019Bund_Juli_2019.pdf.

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 3-12 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 angegeben, 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.

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

Tabelle 3-12: 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)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Beclometason/ Formoterol/Glycopyrronium (Trimbow®)	Gesamtpopulation	Kontinuierlich: 2 Inhalationen zweimal täglich	365	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
LAMA				
Tiotropium (Spiriva® Respimat®)	Gesamtpopulation	Kontinuierlich: 2 Inhalationen einmal täglich	365	1
LABA				
Salmeterol (z. B. Serevent® Diskus®)	Gesamtpopulation	Kontinuierlich: 1-2 Inhalationen zweimal täglich	365	1
Formoterol (z. B. Formatrix®)		Kontinuierlich: 1-2 Inhalationen zweimal täglich	365	1
ICS				
Beclometason (z. B. Beclometason-ratiopharm®)	Gesamtpopulation	Kontinuierlich: 1-2 Inhalationen zweimal täglich	365	1
Budesonid (z. B. Novopulmon® Novolizer®)		Kontinuierlich: 1-2 Inhalationen ein- bis zweimal täglich	365	1
Ciclesonid (Alvesco®)		Kontinuierlich: 1-2 Inhalationen ein- bis zweimal täglich	365	1
Fluticason (z. B. FlutiHEXAL®)		Kontinuierlich: 1 Inhalation zweimal täglich	365	1
Mometason (ASMANEX® Twisthaler®)		Kontinuierlich: 1 Inhalation ein- bis zweimal täglich	365	1
ICS/LABA-Fixkombinationen				
Beclometason/Formoterol (z. B. FOSTER®)	Gesamtpopulation	Kontinuierlich: 2 Inhalationen zweimal täglich	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)
Budesonid/Formoterol (z. B. Bufori Easyhaler®)		Kontinuierlich: 1-2 Inhalationen zweimal täglich	365	1
Fluticason/Formoterol (flutiform®)		Kontinuierlich: 2 Inhalationen zweimal täglich	365	1
Fluticason/Salmeterol (z. B. Salmeterol/ Fluticasonpropionat AL)		Kontinuierlich: 1 Inhalation zweimal täglich	365	1
Fluticason/Vilanterol (z. B. Relvar® Ellipta®)		Kontinuierlich: 1 Inhalation einmal täglich	365	1
Mometason/Indacaterol (Atecura® Breezhaler®)		Kontinuierlich: 1 Inhalation einmal täglich	365	1
ICS/LABA/LAMA-Fixkombination				
Mometason/Indacaterol/ Glycopyrronium (Enerzair® Breezhaler®)	Patienten mit unkontrolliertem Asthma unter hICS+LABA Therapie	Kontinuierlich: 1 Inhalation einmal täglich	365	1
<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 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Tabelle 3-12 weist die Angaben zu den Behandlungsmodi des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT (Wirkstoffen der Gruppe der ICS, LABA und LAMA, der ICS/LABA- sowie ICS/LABA/LAMA-Fixkombinationen) aus. Bei Auswahl und Darstellung der unterschiedlichen LABA-Produkte wird sich auf solche mit inhalativer Darreichungsform beschränkt, da laut aktueller NVL Asthma orale Medikamente nur bei unzureichender Wirkung inhalativer Präparate indiziert sind [1]. Die Informationen wurden stets den aktuellen Fachinformationen der 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).

Im Falle von Beclometason werden ausschließlich Dosieraerosole berücksichtigt. Dosieraerosole haben zum einen eine feinere Partikelgrößenverteilung, sodass im Gegensatz zum Inhalationspulver eine niedrigere Dosierung benötigt wird [1]. Zum anderen führt der geringere Verbrauch zu geringeren Therapiekosten, was auch das IQWiG bspw. in seiner Nutzenbewertung zu Reslizumab anmerkte [2].

Zu bewertendes Arzneimittel

Beclometason/Formoterol/Glycopyrronium (Trimbow®)

Gemäß Fachinformation wird Trimbow® zweimal täglich in Form von zwei Inhalationen als Dauertherapie eingenommen. Dies entspricht gleichzeitig der Maximaldosis [3, 4].

Zweckmäßige Vergleichstherapie

LAMA

Tiotropium

Die Fachinformation von Tiotropium sieht eine einmal tägliche Inhalation von zwei Hüben als Dauertherapie vor [5].

LABA

Salmeterol

Laut Fachinformation wird Salmeterol zur Langzeitbehandlung in Form von zweimal täglich ein oder zwei Inhalationen angewendet [6].

Formoterol

Formoterol ist gemäß Fachinformation für die Dauerbehandlung mit ein bis zwei Inhalationen zweimal täglich indiziert [7].

ICS

Beclometason

Beclometason wird laut Fachinformation zur Dauerbehandlung zweimal täglich in Form von ein bis zwei Inhalationen eingenommen [8].

Budesonid

Zur Dauertherapie wird Budesonid laut Fachinformation in Form von ein bis zwei Inhalationen ein- bis zweimal täglich angewendet [9].

Ciclesonid

Ciclesonid kann gemäß Fachinformation in Form von ein bis zwei Inhalationen ein- bis zweimal täglich eingenommen werden [10].

Fluticason

Fluticason wird in Dauertherapie zweimal täglich in Form von einer Inhalation eingenommen [11, 12].

Mometason

Gemäß Fachinformation wird eine Inhalation Mometason ein- bis zweimal täglich als Dauerbehandlung angewendet [13].

ICS/LABA-Fixkombinationen*Beclometason/Formoterol*

Beclometason/Formoterol wird zur Dauerbehandlung zweimal täglich in Form von zwei Inhalationen angewendet [14, 15].

Budesonid/Formoterol

Die Fixkombination aus Budesonid und Formoterol wird laut Fachinformation zweimal täglich ein- oder zweimal inhaliert [16].

Fluticason/Formoterol

Laut Fachinformation ist Fluticason/Formoterol für die Dauertherapie mit zwei Inhalationen zweimal täglich indiziert [17, 18].

Fluticason/Salmeterol

Fluticason/Salmeterol wird zur regelmäßigen Behandlung zweimal täglich in Form von einer Inhalation eingenommen [19, 20].

Fluticason/Vilanterol

Gemäß Fachinformation wird die Fixkombination aus Fluticason und Vilanterol einmal täglich in Form von einer Inhalation angewendet [21, 22].

Mometason/Indacaterol

Mometason/Indacaterol wird zur regelmäßigen Behandlung einmal täglich in Form von einer Inhalation eingenommen [23].

ICS/LABA/LAMA-Fixkombinationen

In der Wirkstoffklasse der ICS/LABA/LAMA-Fixkombinationen steht zum bisherigen Stand ausschließlich die aufgeführte Kombination aus Mometason/Indacaterol/Glycopyrronium zur Verfügung. Diese Wirkstoffkombination steht außerdem einzig in der hohen ICS-Dosierung zur Verfügung und kommt demnach nur für eine Teilpopulation der Patienten in Frage.

Mometason/Indacaterol/Glycopyrronium

Mometason/Indacaterol/Glycopyrronium wird zur Dauerbehandlung einmal täglich in Form von einer Inhalation angewendet [24].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 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 3-12). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: 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)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Beclometason/Formoterol/ Glycopyrronium (Trimbow®)	Gesamtpopulation	Kontinuierlich: 2 Inhalationen zweimal täglich	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
LAMA			
Tiotropium (Spiriva® Respimat®)	Gesamtpopulation	Kontinuierlich: 2 Inhalationen einmal täglich	365
LABA			
Salmeterol (z. B. Serevent® Diskus®)	Gesamtpopulation	Kontinuierlich: 1-2 Inhalationen zweimal täglich	365
Formoterol (z. B. Formatis®)		Kontinuierlich: 1-2 Inhalationen zweimal täglich	365
ICS			
Beclometason (z. B. Beclometason-ratiopharm®)	Gesamtpopulation	Kontinuierlich: 1-2 Inhalationen zweimal täglich	365
Budesonid (z. B. Novopulmon® Novolizer®)		Kontinuierlich: 1-2 Inhalationen zweimal täglich	365
Ciclesonid (Alvesco®)		Kontinuierlich: 1-2 Inhalationen ein- bis zweimal täglich	365

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Fluticason (z. B. FlutiHEXAL®)		Kontinuierlich: 1 Inhalation zweimal täglich	365
Mometason (ASMANEX® Twisthaler®)		Kontinuierlich: 1 Inhalation ein- bis zweimal täglich	365
ICS/LABA-Fixkombinationen			
Beclometason/Formoterol (z. B. FOSTER®)	Gesamtpopulation	Kontinuierlich: 2 Inhalationen zweimal täglich	365
Budesonid/Formoterol (z. B. Bufori Easyhaler®)		Kontinuierlich: 1-2 Inhalationen zweimal täglich	365
Fluticason/Formoterol (flutiform®)		Kontinuierlich: 2 Inhalationen zweimal täglich	365
Fluticason/Salmeterol (z. B. Salmeterol/ Fluticasonpropionat AL)		Kontinuierlich: 1 Inhalation zweimal täglich	365
Fluticason/Vilanterol (z. B. Relvar® Ellipta®)		Kontinuierlich: 1 Inhalation einmal täglich	365
Mometason/Indacaterol (Ateectura® Breezhaler®)		Kontinuierlich: 1 Inhalation einmal täglich	365
ICS/LABA/LAMA-Fixkombination			
Mometason/Indacaterol/ Glycopyrronium (Enerzair® Breezhaler®)	Patienten mit unkontrolliertem Asthma unter hICS+LABA Therapie	Kontinuierlich: 1 Inhalation einmal täglich	365
<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 3-14 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 3-14: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

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)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Mitteldosiert				
Beclometason/ Formoterol/ Glycopyrronium (Trimbow®) MS	Patienten mit unkontrolliertem Asthma unter mICS+LABA Therapie	365	400/24/40 µg (zweimal täglich 2 Inhalationen à 100/6/10 µg)	146.000/8.760/14.600 µg (1.460 Inhalationen à 100/6/10 µg)
Hochdosiert				
Beclometason/ Formoterol/ Glycopyrronium (Trimbow®) HS ¹	Patienten mit unkontrolliertem Asthma unter hICS+LABA Therapie	365	800/24/40 µg (zweimal täglich 2 Inhalationen à 200/6/10 µg)	292.000/8.760/14.600 µg (1.460 Inhalationen à 200/6/10 µg)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
LAMA				
Tiotropium (Spiriva® Respimat®)	Gesamtpopulation	365	5 µg (einmal täglich 2 Inhalationen à 2,5 µg)	1.825 µg (730 Inhalationen à 2,5 µg)
LABA				
Salmeterol (z. B. Serevent® Diskus®)	Gesamtpopulation	365	100 – 200 µg (zweimal täglich 1-2 Inhalationen à 50 µg)	36.500 – 73.000 µg (730 – 1.460 Inhalationen à 50 µg)
Formoterol (z. B. Formatrix®)		365	24 – 48 µg	8.760 – 17.520 µg (730 – 1.460 Inhalationen à 12 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)
			(zweimal täglich 1-2 Inhalationen à 12 µg)	
Mitteldosierte ICS				
Beclometason (z. B. Beclometason-ratiopharm®)	Patienten mit unkontrolliertem Asthma unter mICS+LABA Therapie	365	400 µg (zweimal täglich 1 Inhalation à 200 µg)	146.000 µg (730 Inhalationen à 200 µg)
Budesonid (z. B. Novopulmon® Novolizer®)		365	800 µg (zweimal täglich 1 Inhalation à 400 µg)	292.000 µg (730 Inhalationen à 400 µg)
Ciclesonid (Alvesco®)		365	160 µg (einmal täglich 1 Inhalation à 160 µg)	58.400 µg (365 Inhalationen à 160 µg)
Fluticason (z. B. FlutiHEXAL®)		365	500 µg (zweimal täglich 1 Inhalation à 250 µg)	182.500 µg (730 Inhalationen à 250 µg)
Mometason (ASMANEX® Twisthaler®)		365	400 µg (einmal täglich 1 Inhalation à 400 µg)	146.000 µg (365 Inhalationen à 400 µg)
Mitteldosierte ICS/LABA-Fixkombinationen				
Beclometason/ Formoterol (z. B. FOSTER®)	Patienten mit unkontrolliertem Asthma unter mICS+LABA Therapie	365	400/24 µg (zweimal täglich 2 Inhalationen à 100/6 µg)	146.000/8.760 µg (1.460 Inhalationen à 100/6 µg)
Budesonid/For- moterol (z. B. Bufori Easyhaler®)		365	640/18 µg (zweimal täglich 1 Inhalation à 320/9 µg)	233.600/6.570 µg (730 Inhalationen à 320/9 µg)
Fluticason/Formoterol (flutiform®)		365	500/20 µg (zweimal täglich 2 Inhalationen à 125/5 µg)	182.500/7.300 µg (1.460 Inhalationen à 125/5 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/Salmeterol (z. B. Salmeterol/ Fluticasonpropionat AL)		365	500/100 µg (zweimal täglich 1 Inhalation à 250/50 µg)	182.500/36.500 µg (730 Inhalationen à 250/50 µg)
Fluticason/Vilanterol (z. B. Relvar® El- lipta®)		365	100/25 µg (einmal täglich 1 Inhalation à 100/25 µg)	365.000/9.125 µg (365 Inhalationen à 100/25 µg)
Mometason/In- dacaterol (Ateectura® Breezhaler®)		365	160/150 µg (einmal täglich 1 Inhalation à 160/150 µg)	58.400/54.750 µg (365 Inhalationen à 160/150 µg)
Hochdosierte ICS				
Beclometason (z. B. Beclometason- ratiopharm®)	Patienten mit unkon- trolliertem Asthma unter hICS+LABA Therapie	365	800 µg (zweimal täglich 2 Inhalationen à 200 µg)	292.000 µg (1.460 Inhalationen à 200 µg)
Budesonid (z. B. Novopulmon® Novolizer®)		365	1.600 µg (zweimal täglich 2 Inhalationen à 400 µg)	584.000 µg (1.460 Inhalationen à 400 µg)
Ciclesonid (Alvesco®)		365	640 µg (zweimal täglich 2 Inhalationen à 160 µg)	233.600 µg (1.460 Inhalationen à 160 µg)
Fluticason (z. B. Flutide® forte 500 Diskus®)		365	1.000 µg (zweimal täglich 1 Inhalation à 500 µg)	365.000 µg (730 Inhalationen à 500 µg)
Mometason (ASMANEX® Twisthaler®)		365	800 µg (zweimal täglich 1 Inhalation à 400 µg)	292.000 µg (730 Inhalationen à 400 µg)
Hochdosierte ICS/LABA-Fixkombinationen				
Beclometason/ Formoterol (z. B. FOSTER®)	Patienten mit unkon- trolliertem Asthma unter hICS+LABA Therapie	365	800/24 µg (zweimal täglich 2 Inhalationen à 200/6 µg)	292.000/8.760 µg (1.460 Inhalationen à 200/6 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)
Budesonid/Formoterol (z. B. Bufori Easyhaler®)		365	1.280/36 µg (zweimal täglich 2 Inhalationen à 320/9 µg)	467.200/13.140 µg (1.460 Inhalationen à 320/9 µg)
Fluticason/Formoterol (flutiform®)		365	1.000/40 µg (zweimal täglich 2 Inhalationen à 250/10 µg)	365.000/14.600 µg (1.460 Inhalationen à 250/10 µg)
Fluticason/Salmeterol (z. B. Salmeterol/Fluticasonpropionat AL)		365	1.000/100 µg (zweimal täglich 1 Inhalation à 500/50 µg)	365.000/36.500 µg (730 Inhalationen à 500/50 µg)
Fluticason/Vilanterol (z. B. Relvar® Ellipta®)		365	200/25 µg (einmal täglich 1 Inhalation à 200/25 µg)	73.000/9.125 µg (365 Inhalationen à 200/25 µg)
Mometason/Indacaterol (Aectura® Breezhaler®)		365	320/150 µg (einmal täglich 1 Inhalation à 320/150 µg)	116.800/54.750 µg (365 Inhalationen à 320/150 µg)
Hochdosierte ICS/LABA/LAMA-Fixkombination				
Mometason/Indacaterol/Glycopyrronium (Enerzair® Breezhaler®)	Patienten mit unkontrolliertem Asthma unter hICS+LABA Therapie	365	160/150/50 µg (einmal täglich 1 Inhalation à 160/150/50 µg)	58.400/54.750/18.250 µg (365 Inhalationen à 160/150/50 µg)
¹ Trimbow® in der Wirkstärke 172/5/9 µg (HS) ist zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch nicht auf dem deutschen Markt verfügbar.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 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).

Bei der Berechnung des Jahresverbrauchs pro Patient wurde sich sowohl beim zu bewertenden Arzneimittel als auch der zVT an den Dosierungsangaben für die Dauertherapie in den jeweils gültigen Fachinformationen orientiert. Zur Konkretisierung der mittleren und hohen Dosierungen der ICS und ICS/LABA-Fixkombinationen wurde außerdem das medikamentöse Stufenschema der aktuellen NVL Asthma als maßgeblich herangezogen [1].

Bei allen dargestellten Wirkstoffen und Wirkstoffkombinationen wird der enthaltene Wirkstoffgehalt des betroffenen Devices dargestellt.

Zu bewertendes Arzneimittel

Beclometason/Formoterol/Glycopyrronium (Trimbow®)

Die Fachinformation von Trimbow® empfiehlt für die Dauertherapie in der mittleren (ICS-) Dosierung (Trimbow® MS) eine tägliche Dosis von 400/24/40 µg (zweimal täglich zwei Inhalationen à 100/6/10 µg). Dies entspricht auch der maximalen Dosis der mittleren ICS-Dosierung und einem jährlichen Verbrauch von 146.000/8.760/14.600 µg Trimbow® MS [3]. Die hohe (ICS-) Dosierung (Trimbow® HS) entspricht 800/24/40 µg täglich (zweimal täglich zwei Inhalationen à 200/6/10 µg) bzw. 292.000/8.760/14.600 µg jährlich [4]. Die Trimbow® HS-Packung ist zugelassen, derzeit aber noch nicht auf dem Markt verfügbar.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

LAMA

Tiotropium

Für Tiotropium sieht die Fachinformation eine Tagesdosis von 5 µg vor (einmal täglich zwei Einzeldosen à 2,5 µg) [5]. Für eine Dauertherapie ergibt sich demnach ein jährlicher Verbrauch von 1.825 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) [6]. 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). Diese kann auf eine Tageshöchstdosis von 48 µg erhöht werden (zweimal täglich zwei Inhalationen) [7]. Bei täglicher Gabe entspricht dies einem Jahresverbrauch von 8.760 µg bis 17.520 µg.

ICS

Beclometason

Laut Fachinformation kann eine zweimal tägliche Inhalation von ein bis zwei Einzeldosen à 200 µg angewendet werden (entspricht 400 µg bis 800 µg) [8]. 400 µg entsprechen dabei der mittleren ICS-Dosierung, die von der NVL Asthma empfohlen wird. 800 µg entsprechen der hohen ICS-Dosierung [1]. Bezogen auf ein Jahr ergibt sich damit ein Verbrauch zwischen 146.000 µg und 292.000 µg Beclometason.

Budesonid

Die Dosierung für Budesonid liegt gemäß Fachinformation zwischen 800 µg und 1.600 µg täglich (zweimal tägliche Inhalation von ein bis zwei Einzeldosen à 400 µg) [9]. Dabei entsprechen 800 µg der mittleren ICS-Dosierung nach NVL Asthma. Die Gabe von 1.600 µg entspricht den Empfehlungen zur hohen ICS-Dosierung von über 800 µg [1]. In Dauertherapie ergibt sich pro Jahr ein Verbrauch zwischen 292.000 µg und 584.000 µg.

Ciclesonid

Ciclesonid wird laut Fachinformation in Form von ein bis zwei Inhalationen à 160 µg ein- bis zweimal täglich eingenommen [10]. Die daraus resultierenden 160 µg entsprechen der mittleren Dosierungsempfehlung für Ciclesonid laut NVL Asthma. Die 640 µg dagegen der hohen Dosierung [1]. Bezogen auf ein Jahr ergibt sich ein Verbrauch von 58.400 µg bis 233.600 µg.

Fluticason

Die mögliche Dosierung von Fluticason liegt zwischen 500 µg (zweimal täglich eine Inhalation à 250 µg) und 1.000 µg (zweimal täglich eine Inhalation à 500 µg) [11, 12]. Die tägliche Dosis von 500 µg erfüllt dabei die Empfehlungen der NVL Asthma an eine mittlere ICS-Dosierung. Die 1.000 µg erfüllen diejenigen der hohen Dosierung von über 500 µg [1]. Für die Dauertherapie ergibt sich damit ein jährlicher Verbrauch zwischen 182.500 µg und 365.000 µg.

Mometason

Mometason kann in Form von einmal täglich einer Inhalation à 400 µg (entspricht 400 µg) oder zweimal täglich einer Inhalation à 400 µg (entspricht 800 µg) [13]. Die mittlere ICS-Dosierung laut NVL Asthma entspricht dabei genau 400 µg. Die hohe Dosierung wird durch die tägliche Gabe von 800 µg erreicht [1]. Dies entspricht einem Jahresverbrauch von 146.000 µg bis 292.000 µg.

ICS/LABA-Fixkombinationen

Beclometason/Formoterol

Die Dosierung von Beclometason/Formoterol liegt zwischen 400/24 µg (zweimal täglich 2 Inhalationen à 100/6 µg) und 800/24 µg (zweimal täglich zwei Inhalationen à 200/6 µg) [14, 15]. Es ergeben sich identische ICS-Dosierungen zur alleinigen Gabe von Beclometason, die die Empfehlungen der NVL Asthma erfüllen (siehe oben) [1]. Bezogen auf ein Jahr ergibt sich ein Verbrauch zwischen 146.000/8.760 µg und 292.000/8.760 µg.

Budesonid/Formoterol

Gemäß Fachinformation liegt die Dosierung der Fixkombination aus Budesonid und Formoterol zwischen 640/18 µg (zweimal täglich eine Inhalation à 320/9 µg) und 1.280/36 µg (zweimal täglich zwei Inhalationen à 320/9 µg) [16]. Die 640 µg Budesonid entsprechen dabei den Empfehlungen zur mittleren ICS-Dosierung laut NVL Asthma von über 400 µg und maximal 800 µg. 1.280 µg entsprechen der hohen Dosierung von über 800 µg [1]. Der Jahresverbrauch bei Dauertherapie liegt damit zwischen 233.600/6.570 µg und 467.200/13.140 µg.

Fluticason/Formoterol

Die Dosierung von Fluticason/Formoterol liegt zwischen 500/20 µg (zweimal täglich 2 Inhalationen à 125/5 µg) und 1.000/40 µg (zweimal täglich 2 Inhalationen à 250/10 µg) [17, 18]. Es ergeben sich die gleichen ICS-Dosierungen, wie bei der alleinigen Gabe von Fluticason (siehe oben), die den Empfehlungen der NVL Asthma folgen [1]. Bezogen auf ein Jahr ergibt sich ein Verbrauch von 182.500/7.300 µg bis 365.000/14.600 µg.

Fluticason/Salmeterol

Der Verbrauch der Fixkombination aus Fluticason und Salmeterol kann zwischen 500/100 µg (zweimal täglich eine Inhalation à 250/50 µg) und 1.000/100 µg (zweimal täglich eine Inhalation à 500/50 µg) pro Tag liegen [19, 20]. Es ergeben sich wiederum die gleichen ICS-Dosierungen, wie bei der alleinigen Gabe von Fluticason (siehe oben), die den Empfehlungen der NVL Asthma folgen [1]. In der Dauertherapie beträgt der Verbrauch pro Jahr damit zwischen 182.500/36.500 µg und 365.000/36.500 µg.

Fluticason/Vilanterol

Gemäß Fachinformation kann der Verbrauch von Fluticason/Vilanterol zwischen 100/25 µg (einmal täglich eine Inhalation à 100/25 µg) und 200/25 µg (einmal täglich eine Inhalation à 200/25 µg) liegen [21, 22]. Bei Fluticason/Vilanterol handelt es sich im Gegensatz zu den übrigen Fixkombinationen um Fluticasonfuroat und kein Fluticasonpropionat. Die Dosierungsempfehlungen der Leitlinie variieren dementsprechend. Die 100 µg entsprechen dabei der niedrigen Dosierung, da die NVL Asthma keine Empfehlung zur mittleren Dosierung anzeigt. 200 µg entsprechen exakt der Empfehlung zur hohen Dosierung von Fluticasonfuroat [1]. Pro Jahr ergibt sich damit ein Verbrauch von 365.000/9.125 µg bis zu 730.000/9.125 µg.

Mometason/Indacaterol

Der Verbrauch der Fixkombination aus Mometason und Indacaterol kann zwischen 160/150 µg (einmal täglich eine Inhalation à 160/150 µg; entspricht der mittleren ICS-Dosierung) und 320/150 µg (einmal täglich eine Inhalation à 320/150 µg; entspricht der hohen ICS-Dosierung) pro Tag liegen [23]. In Dauertherapie beträgt der Verbrauch pro Jahr damit zwischen 58.400/54.750 µg und 116.800/54.750 µg.

ICS/LABA/LAMA-Fixkombinationen*Mometason/Indacaterol/Glycopyrronium*

Die Fixkombination aus Mometason, Indacaterol und Glycopyrronium ist ausschließlich in hoher ICS-Dosierung auf dem Markt verfügbar. Der tägliche Verbrauch in der Erhaltungstherapie beträgt 160/150/50 µg (einmal täglich eine Inhalation à 160/150/50 µg) [24]. In Dauertherapie beträgt der Verbrauch pro Jahr damit 58.400/54.750/18.250 µg.

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

Geben Sie in Tabelle 3-15 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 3-15: 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		
Mitteldosiert		
Beclometason/Formoterol/ Glycopyrronium (Trimbow®) MS	PZN: 12777395 360 Hübe à 100/6/10 µg, Dosieraerosol Apothekenverkaufspreis: 268,25 €	252,24 € [1,77 € ¹ ; 14,24 € ²]
Hochdosiert		
Beclometason/Formoterol/ Glycopyrronium (Trimbow®) HS ³	PZN: 16868048 360 Hübe à 200/6/10 µg, Dosieraerosol Apothekenverkaufspreis: nicht verfügbar ³	- ³
Zweckmäßige 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
LAMA		
Tiotropium (Spiriva® Respimat®)	PZN: 13832788 180 Hübe à 2,5 µg, Inhalationslösung Apothekenverkaufspreis: 197,59 €	185,49 € [1,77 € ¹ ; 10,33 € ²]
LABA		
Salmeterol (z. B. Serevent® Diskus®)	PZN: 8652498 120 Einzeldosen à 50 µg, Inhalationspulver Festbetrag: 66,08 €	56,36 € [1,77 € ¹ ; 7,95 € ⁴]
Formoterol (z. B. Formatis®)	PZN: 9617707 180 Einzeldosen à 12 µg, Inhalationspulver Festbetrag: 83,73 €	81,96 € [1,77 € ¹ ; 0,00 € ⁴]
Mitteldosierte ICS		
Beclometason (z. B. Beclometason-ratiopharm®)	PZN: 1660299 400 Hübe à 200 µg, Dosieraerosol Festbetrag: 65,58 €	60,29 € [1,77 € ¹ ; 3,52 € ⁴]
Budesonid (z. B. Novopulmon® Novolizer®)	PZN: 6966117 300 Hübe à 400 µg, Inhalationspulver Festbetrag: 63,59 €	61,82 € [1,77 € ¹ ; 0,00 € ⁴]
Ciclesonid (Alvesco®)	PZN: 3418958 120 Hübe à 160 µg, Dosieraerosol Festbetrag: 33,21 €	31,44 € [1,77 € ¹ ; 0,00 € ⁵]
Fluticason (z. B. FlutiHEXAL®)	PZN: 10099011 240 Sprühstöße à 250 µg, Dosieraerosol Festbetrag: 51,74 €	49,97 € [1,77 € ¹ ; 0,00 € ⁴]
Mometason (ASMANEX® Twisthaler®)	PZN: 2735510 60 Hübe à 400 µg, Inhalationspulver Festbetrag: 26,29 €	24,52 € [1,77 € ¹ ; 0,00 € ⁵]
Mitteldosierte ICS/LABA-Fixkombinationen		
Beclometason/Formoterol (z. B. FOSTER®)	PZN: 6729452 240 Hübe à 100/6 µg, Dosieraerosol Festbetrag: 164,70 €	162,93 € [1,77 € ¹ ; 0,00 € ⁴]
Budesonid/Formoterol (z. B. Bufori Easyhaler®)	PZN: 12484279 180 Einzeldosen à 320/9 µg, Inhalationspulver Festbetrag: 148,38 €	146,61 € [1,77 € ¹ ; 0,00 € ⁴]
Fluticason/Formoterol (flutiform®)	PZN: 9101487 360 Hübe à 125/5 µg, Dosieraerosol Festbetrag: 106,67 €	104,90 € [1,77 € ¹ ; 0,00 € ⁵]

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
Fluticason/Salmeterol (z. B. Salmeterol/ Fluticasonpropionat AL)	PZN: 16875114 180 Einzeldosen à 250/50 µg, Inhalationspulver Festbetrag: 100,03 €	96,37 € [1,77 € ¹ ; 1,89 € ⁴]
Fluticason/Vilanterol (z. B. Relvar [®] Ellipta [®])	PZN: 2359981 90 Einzeldosen à 100/25 µg, Inhalationspulver Festbetrag: 105,05 €	103,28 € [1,77 € ¹ ; 0,00 € ⁴]
Mometason/Indacaterol (Ateectura [®] Breezhaler [®])	PZN: 16384936 90 Einzeldosen à 160/150 µg, Inhalationspulver Festbetrag: 111,53 €	109,76 € [1,77 € ¹ ; 0,00 € ⁵]
Hochdosierte ICS		
Beclometason (z. B. Beclometason-ratiopharm [®])	PZN: 1660299 400 Hübe à 200 µg, Dosieraerosol Festbetrag: 65,58 €	60,29 € [1,77 € ¹ ; 3,52 € ⁴]
Budesonid (z. B. Novopulmon [®] Novolizer [®])	PZN: 6966117 300 Hübe à 400 µg, Inhalationspulver Festbetrag: 63,59 €	61,82 € [1,77 € ¹ ; 0,00 € ⁴]
Ciclesonid (Alvesco [®])	PZN: 3418958 120 Hübe à 160 µg, Dosieraerosol Festbetrag: 33,21 €	31,44 € [1,77 € ¹ ; 0,00 € ⁵]
Fluticason (z. B. Flutide [®] forte 500 Diskus [®])	PZN: 00240402 120 Einzeldosen à 500 µg, Inhalationspulver Festbetrag: 45,28 €	39,22 € [1,77 € ¹ ; 4,29 € ⁴]
Mometason (ASMANEX [®] Twisthaler [®])	PZN: 2735510 60 Hübe à 400 µg, Inhalationspulver Festbetrag: 26,29 €	24,52 € [1,77 € ¹ ; 0,00 € ⁵]
Hochdosierte ICS/LABA-Fixkombinationen		
Beclometason/Formoterol (z. B. FOSTER [®])	PZN: 11305441 240 Hübe à 200/6 µg, Dosieraerosol Festbetrag: 226,64 €	224,87 € [1,77 € ¹ ; 0,00 € ⁴]
Budesonid/Formoterol (z. B. Bufori Easyhaler [®])	PZN: 12484279 180 Einzeldosen à 320/9 µg, Inhalationspulver Festbetrag: 148,38 €	146,61 € [1,77 € ¹ ; 0,00 € ⁴]
Fluticason/Formoterol (flutiform [®])	PZN: 9101501 360 Hübe à 250/10 µg, Dosieraerosol Festbetrag: 183,37 €	181,60 € [1,77 € ¹ ; 0,00 € ⁵]
Fluticason/Salmeterol	PZN: 16875137 180 Einzeldosen à 500/50 µg, Inhalationspulver	129,05 € [1,77 € ¹ ; 2,83 € ⁴]

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
(z. B. Salmeterol/ Fluticasonpropionat AL)	Festbetrag: 133,65 €	
Fluticason/Vilanterol (z. B. Relvar® Ellipta®)	PZN: 2360754 90 Einzeldosen à 200/25 µg, Inhalationspulver Festbetrag: 137,15 €	135,38 € [1,77 € ¹ ; 0,00 € ⁴]
Mometason/Indacaterol (Ateectura® Breezhaler®)	PZN: 16384988 90 Einzeldosen à 320/150 µg, Inhalationspulver Festbetrag: 149,40 €	147,63 € [1,77 € ¹ ; 0,00 € ⁵]
Hochdosierte ICS/LABA/LAMA-Fixkombination		
Mometason/Indacaterol/ Glycopyrronium (Enerzair® Breezhaler®)	PZN: 16385077 90 Einzeldosen à 160/150/50 µg, Inhalationspulver Apothekenverkaufspreis: 296,66 €	279,08 € [1,77 € ¹ ; 15,81 € ²]
¹ Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V ² Rabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (7 % für patentgeschützte Produkte des pharmazeutischen Unternehmers bzw. 6 % für nicht festbetragsregelte Produkte) ³ Trimbrow® in der Wirkstärke 172/5/9 µg (HS) ist zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch nicht auf dem deutschen Markt verfügbar. ⁴ Herstellerrabatt bzw. Generikarabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V (10 % für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel) soweit diese in der Lauer-Taxe tatsächlich angegeben sind und damit an die GKV erstattet werden ⁵ solitäres Fertigarzneimittel		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 3-15 zeigen die Apothekenverkaufspreise bzw. Festbeträge der ausgewählten Packungen, die zum 15.01.2021 der Lauer-Taxe entnommen wurden (inkl. Mehrwertsteuer von 19 %). Es wurde jeweils die Packung eines Präparats ausgewählt, die im Hinblick auf den benötigten Verbrauch (vgl. Tabelle 3-14) 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 vorgeschriebenen 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). Da der Generikarabatt bei festbetragsregulierten Arzneimitteln in der Realität meist nicht anfällt, wird er in diesem Fall nur angesetzt, wenn ein Produkt zum Festbetrag verfügbar ist und dieses den Rabatt gemäß Lauer-Taxe zahlt.

Ist kein Produkt zum Festbetrag verfügbar, wird der tatsächlich anfallende Rabatt vom Festbetrag abgezogen. Sind zu einem patentfreien Wirkstoff außerdem ausschließlich Produkte von einem Anbieter im Handel („solitäres Fertigarzneimittel“) wird der Rabatt von 10 % entsprechend des Leitfadens zur Definition des Generikaabschlages nach § 130a Abs. 3b SGB V ebenfalls nicht abgezogen [25].

- 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

Beclometason/Formoterol/Glycopyrronium (Trimbow®)

Der Apothekenverkaufspreis für Trimbow® MS beträgt derzeit 268,25 €. Die tatsächlichen Kosten für die GKV betragen nach Abzug des gesetzlich vorgeschriebenen Herstellerrabatts gemäß § 130a Abs. 1 SGB V (14,24 €) und des Apothekenabschlages (1,77 €) 252,24 €. Der Apothekenverkaufspreis für Trimbow® HS liegt nicht vor, da das Produkt gegenwärtig nicht auf dem deutschen Arzneimittelmarkt verfügbar ist.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

LAMA

Tiotropium

Beim Wirkstoff Tiotropium ist lediglich der Spiriva® Respimat® zur Behandlung des Asthmas zugelassen. Der Apothekenverkaufspreis der größten Packung beträgt 197,59 €. Nach Abzug des Herstellerrabattes gemäß § 130a Abs. 1 SGB V (10,33 €) und des Apothekenabschlages (1,77 €) entstehen der GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 185,49 €.

LABA

Salmeterol

Für die wirtschaftlichste Packung Salmeterol mit 120 Einzeldosen à 50 µg beträgt der Festbetrag mit 120 Einzeldosen à 50 µg 66,08 €. Nach Abzug des Apothekenabschlages und des tatsächlich anfallenden Herstellerrabatts nach § 130a Abs. 3b SGB V (1,77 € und 7,95 €) entstehen der GKV somit Kosten in Höhe von 56,36 € pro Packung.

Formoterol

Der Festbetrag für die wirtschaftlichste Packung Formoterol mit 180 Einzeldosen à 12 µg beträgt 83,73 €. Nach Abzug des Apothekenabschlages (1,77 €) entstehen der GKV somit Kosten in Höhe von 81,96 € pro Packung. Der Rabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V entfällt, da keines der zum Festbetrag verfügbaren Produkte diesen an die GKV erstattet.

ICS

Beclometason

Bei Beclometason hat die wirtschaftlichste Packung mit insgesamt 400 Hüben à 200 µg einen Festbetrag von 65,58 €. Nach Abzug des Herstellerrabattes nach § 130a Abs. 3b SGB V (3,52 €) und des Apothekenabschlages (1,77 €) entstehen der GKV Kosten in Höhe von 60,29 € pro Packung.

Budesonid

Der Festbetrag für die größte und wirtschaftlichste Packung Budesonid mit 400 µg und 300 Einzeldosen beträgt 63,59 €. Der GKV entstehen nach Abzug des Apothekenabschlages (1,77 €) pro Packung Kosten in Höhe von 61,82 €. Der Rabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V entfällt, da keines der zum Festbetrag verfügbaren Produkte diesen an die GKV erstattet.

Ciclesonid

Bei Ciclesonid beträgt der Festbetrag für die wirtschaftlichste Packung mit 120 Hüben à 160 µg 33,21 €. Da Alvecso® das einzige auf dem Markt erhältliche Produkt ist, wird kein Herstellerrabatt angesetzt. Der GKV entstehen demnach nach Abzug des Apothekenabschlages (1,77 €) Kosten in Höhe von 31,44 €.

Fluticason

Bei Fluticason werden zwei unterschiedliche Wirkstärken benötigt, um die mittlere bzw. hohe ICS-Dosierung laut Leitlinie zu erreichen. Die größte Packung mit 240 Hüben à 250 µg für die mittlere Dosierung hat einen Festbetrag von 51,74 €. Hier zahlt keines der zum Festbetrag verfügbaren Produkte einen Herstellerrabatt. 120 Hübe à 500 µg für die hohe Dosierung sind zu einem Festbetrag von 45,28 € erhältlich. Hier fällt ein Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V an. Nach Abzug des Herstellerrabatts (4,29 €) und des Apothekenabschlages (jeweils 1,77 €) entstehen der GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 49,97 € bzw. 39,22 € pro Packung.

Mometason

Der Festbetrag für Mometason beläuft sich für 60 Hübe à 400 µg auf 26,29 €. Da es sich beim ASMANEX® Twisthaler® wiederum um einem Marktsolisten handelt, wird kein Herstellerrabatt abgezogen. Der GKV entstehen nach Abzug des Apothekenabschlages (1,77 €) Kosten in Höhe von 24,52 € pro Packung.

ICS/LABA-Fixkombinationen

Beclometason/Formoterol

Der Festbetrag für die wirtschaftlichste Packung Beclometason/Formoterol von 240 Hüben à 100/6 µg beträgt 164,70 € für die mittlere ICS-Dosierung. 240 Hübe à 200/6 µg sind zum Festbetrag von 226,64 € für die hohe Dosierung erhältlich. Nach Abzug des Apothekenabschlages (jeweils 1,77 €) entstehen der GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 162,93 € bzw. 224,87 € pro Packung. Der Rabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V entfällt, da keines der zum Festbetrag verfügbaren Produkte diesen an die GKV erstattet.

Budesonid/Formoterol

Die größte Packung der Fixkombination aus 320 µg Budesonid und 9 µg Formoterol (180 Einzeldosen) ist zum Festbetrag von 148,38 € verfügbar. Diese Packung kommt für die mittlere und hohe Dosierung in Frage. Der GKV entstehen nach Abzug des Apothekenabschlages (1,77 €) Kosten von 146,61 €. Der Rabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V entfällt, da keines der zum Festbetrag verfügbaren Produkte diesen an die GKV erstattet.

Fluticason/Formoterol

Für die Fixkombination aus 125 µg Fluticason und 5 µg Formoterol beträgt der Festbetrag der größtmöglichen Packung mit 360 Hüben derzeit 106,67 € für die mittlere Dosierung. Für die hohe Dosierung werden 250 µg Fluticason und 10 µg Formoterol benötigt (ebenfalls 360 Hübe). Der Festbetrag beträgt hier 183,37 €. Da flutiform® ein Marktsolist ist, wird kein Herstellerrabatt angesetzt. Der GKV entstehen nach Abzug des Apothekenabschlages (jeweils 1,77 €) Kosten in Höhe von 104,90 € bzw. 181,60 € pro Packung.

Fluticason/Salmeterol

Der Festbetrag für die wirtschaftlichste Packung von 250/50 µg Fluticason/Salmeterol mit 180 Einzeldosen beträgt 100,03 € für die mittlere Dosierung. 500/50 µg Fluticason/Salmeterol mit 180 Einzeldosen kosten 133,65 € für die hohe Dosierung. Einzig bei den beiden oben aufgelisteten Packungen fällt ein Rabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V an (1,89 € bzw. 2,83 €), der jeweils vom Festbetrag abgezogen wird. Nach Abzug des Apothekenabschlages (jeweils 1,77 €) entstehen der GKV demnach Kosten in Höhe von 96,37 € bzw. 129,05 €.

Fluticason/Vilanterol

Der Festbetrag der wirtschaftlichsten Packung mit 90 Einzeldosen à 100/25 µg Fluticason/Vilanterol beträgt 105,05 € für die mittlere ICS-Dosierung. Für die hohe Dosierung beträgt der Festbetrag für 90 Einzeldosen à 200/25 µg 137,15 €. Nach Abzug des Apothekenabschlages (jeweils 1,77 €) ergeben sich pro Packung demnach 103,28 € bzw. 135,38 € zu Lasten der GKV. Der Rabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V entfällt, da keines der zum Festbetrag verfügbaren Produkte diesen an die GKV erstattet.

Mometason/Indacaterol

Der Festbetrag für die wirtschaftlichste Packung Mometason/Indacaterol beträgt in der mittleren Dosierung mit 90 Einzeldosen à 160/150 µg 111,53 € und in der hohen Dosierung mit 90 Einzeldosen à 320/150 µg 149,40 €. Nach Abzug des Apothekenabschlages (jeweils 1,77 €) entstehen der GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 109,76 € bzw. 147,63 €.

ICS/LABA/LAMA-Fixkombinationen*Mometason/Indacaterol/Glycopyrronium*

Der Apothekenverkaufspreis für die größte und wirtschaftlichste Packung Mometason/Indacaterol/Glycopyrronium beträgt 296,66 €. Der GKV entstehen nach Abzug des Herstellerrabattes gemäß § 130a Abs. 1 SGB V (15,81 €) und des Apothekenabschlages (1,77 €) Kosten in Höhe von 279,08 € pro Packung.

Zusammenfassung der Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 3-16: 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
Zu bewertendes Arzneimittel				
Mitteldosiert				
Beclometason/Formoterol/ Glycopyrronium (Trimbow®) MS	268,25 €	252,24 €	4,0 $\bar{5}$	1.022,97 €
Hochdosiert				
Beclometason/Formoterol/ Glycopyrronium (Trimbow®) HS ¹	- ¹	- ¹	- ¹	- ¹
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
LAMA				
Tiotropium (Spiriva® Respimat®)	197,59 €	185,49 €	4,0 $\bar{5}$	752,27 €
LABA				
Salmeterol (z. B. Serevent® Diskus®)	66,08 €	56,36 €	6,08 $\bar{3}$ – 12,1 $\bar{6}$	342,86 € – 685,71 €
Formoterol (z. B. Formatis®)	83,73 €	81,96 €	4,0 $\bar{5}$ – 8,1 $\bar{1}$	332,39 € – 664,79 €
Mitteldosierte ICS				
Beclometason (z. B. Beclometason- ratiopharm®)	65,58 €	60,29 €	1,825	110,03 €
Budesonid (z. B. Novopulmon® Novolizer®)	63,59 €	61,82 €	2,4 $\bar{3}$	150,43 €
Ciclesonid (Alvesco®)	33,21 €	31,44 €	3,041 $\bar{6}$	95,63 €
Fluticason (z. B. FlutiHEXAL®)	51,74 €	49,97 €	3,041 $\bar{6}$	151,99 €
Mometason (ASMANEX® Twisthaler®)	26,29 €	24,52 €	6,08 $\bar{3}$	149,16 €
Mitteldosierte ICS/LABA-Fixkombinationen				

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

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
Beclometason/Formoterol (z. B. FOSTER®)	164,70 €	162,93 €	6,08 $\bar{3}$	991,16 €
Budesonid/Formoterol (z. B. Bufori Easyhaler®)	148,38 €	146,61 €	4,0 $\bar{5}$	594,59 €
Fluticason/Formoterol (flutiform®)	106,67 €	104,90 €	4,0 $\bar{5}$	425,43 €
Fluticason/Salmeterol (z. B. Salmeterol/ Fluticasonpropionat AL)	100,03 €	96,37 €	4,0 $\bar{5}$	390,83 €
Fluticason/Vilanterol (z. B. Relvar® Ellipta®)	105,05 €	103,28 €	4,0 $\bar{5}$	418,86 €
Mometason/Indacaterol (Ateectura® Breezhaler®)	111,53 €	109,76 €	4,0 $\bar{5}$	445,14 €
Hochdosierte ICS				
Beclometason (z. B. Beclometason- ratiopharm®)	65,58 €	60,29 €	3,6 $\bar{5}$	220,06 €
Budesonid (z. B. Novopulmon® Novolizer®)	63,59 €	61,82 €	4,8 $\bar{6}$	300,86 €
Ciclesonid (Alvesco®)	33,21 €	31,44 €	12,1 $\bar{6}$	382,52 €
Fluticason (z. B. Flutide® forte 500 Diskus®)	45,28 €	39,22 €	6,08 $\bar{3}$	238,59 €
Mometason (ASMANEX® Twisthaler®)	26,29 €	24,52 €	12,1 $\bar{6}$	298,33 €
Hochdosierte ICS/LABA-Fixkombinationen				
Beclometason/Formoterol (z. B. FOSTER®)	226,64 €	224,87 €	6,08 $\bar{3}$	1.367,96 €
Budesonid/Formoterol (z. B. Bufori Easyhaler®)	148,38 €	146,61 €	8,1 $\bar{1}$	1.189,17 €
Fluticason/Formoterol (flutiform®)	183,37 €	181,60 €	4,0 $\bar{5}$	736,49 €
Fluticason/Salmeterol (z. B. Salmeterol/ Fluticasonpropionat AL)	133,65 €	129,05 €	4,0 $\bar{5}$	523,37 €

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
Fluticason/Vilanterol (z. B. Relvar® Ellipta®)	137,15 €	135,38 €	4,05	549,04 €
Mometason/Indacaterol (Ateectura® Breezhaler®)	149,40 €	147,63 €	4,05	598,72 €
Hochdosierte ICS/LABA/LAMA-Fixkombination				
Mometason/Indacaterol/ Glycopyrronium (Enerzair® Breezhaler®)	296,66 €	279,08 €	4,05	1.131,82 €
¹ Trimbow® in der Wirkstärke 172/5/9 µg (HS) ist zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch nicht auf dem deutschen Markt verfügbar.				

In Tabelle 3-16 werden die Kosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zVT unter Berücksichtigung des (ungerundeten) Jahresdurchschnittsverbrauchs in Packungen dargestellt. Die Anzahl der benötigten Packungen ergibt sich aus dem Jahresdurchschnittsverbrauch laut Tabelle 3-14 dividiert durch die Anzahl der Einzeldosen bzw. Hübe in der jeweiligen Packung. Diese Anzahl wird anschließend mit den Kosten pro Packung aus Tabelle 3-15 multipliziert.

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 3-17 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 Arz-

neimittel 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 3-17: 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
Zu bewertendes Arzneimittel				
Beclometason/Formoterol/ Glycopyrronium (Trimbow®)	Gesamtpopulation	-	0	0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
LAMA				
Tiotropium (Spiriva® Respimat®)	Gesamtpopulation	-	0	0
LABA				
Salmeterol (z. B. Serevent® Diskus®)	Gesamtpopulation	-	0	0
Formoterol (z. B. Formatris®)		-	0	0
ICS				
Beclometason (z. B. Beclometason- ratiopharm®)	Gesamtpopulation	-	0	0
Budesonid (z. B. Novopulmon® Novolizer®)		-	0	0
Ciclesonid (Alvesco®)		-	0	0
Fluticason (z. B. FlutiHEXAL®)		-	0	0
Mometason (ASMANEX® Twisthaler®)		-	0	0
ICS/LABA-Fixkombinationen				
Beclometason/Formoterol (z. B. FOSTER®)	Gesamtpopulation	-	0	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 zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Budesonid/Formoterol (z. B. Bufori Easyhaler®)		-	0	0
Fluticason/Formoterol (flutiform®)		-	0	0
Fluticason/Salmeterol (z. B. Salmeterol/ Fluticasonpropionat AL)		-	0	0
Fluticason/Vilanterol (z. B. Relvar® Ellipta®)		-	0	0
Mometason/Indacaterol (Ateectura® Breezhaler®)		-	0	0
ICS/LABA/LAMA-Fixkombination				
Mometason/Indacaterol/ Glycopyrronium (Enerzair® Breezhaler®)	Patienten mit unkontrolliertem Asthma unter hICS+LABA Therapie	-	0	0

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT entstehen entsprechend der Fachinformationen der einzelnen Wirkstoffe keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen [5-18, 21-24, 26]. Demnach bestehen auch keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zVT.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-17 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 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
-	0 €

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 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 anzuführen bzw. zu berücksichtigen [5-11, 13-18, 21-24, 26].

Geben Sie in Tabelle 3-19 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-17 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-18 (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 3-19: 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
Zu bewertendes Arzneimittel			
Beclometason/Formoterol/ Glycopyrronium (Trimbow®)	Gesamtpopulation	-	0 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
LAMA			
Tiotropium (Spiriva® Respimat®)	Gesamtpopulation	-	0 €
LABA			
Salmeterol (z. B. Serevent® Diskus®)	Gesamtpopulation	-	0 €
Formoterol (z. B. Formatis®)		-	0 €
ICS			
Beclometason (z. B. Beclometason-ratiopharm®)	Gesamtpopulation	-	0 €
Budesonid (z. B. Novopulmon® Novolizer®)		-	0 €
Ciclesonid (Alvesco®)		-	0 €
Fluticason (z. B. FlutiHEXAL®)		-	0 €
Mometason (ASMANEX® Twisthaler®)		-	0 €

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
ICS/LABA-Fixkombinationen			
Beclometason/Formoterol (z. B. FOSTER®)	Gesamtpopulation	-	0 €
Budesonid/Formoterol (z. B. Bufori Easyhaler®)		-	0 €
Fluticason/Formoterol (flutiform®)		-	0 €
Fluticason/Salmeterol (z. B. Salmeterol/ Fluticasonpropionat AL)		-	0 €
Fluticason/Vilanterol (z. B. Relvar® Ellipta®)		-	0 €
Mometason/Indacaterol (Aectura® Breezhaler®)		-	0 €
ICS/LABA/LAMA-Fixkombination			
Mometason/Indacaterol/ Glycopyrronium (Enerzair® Breezhaler®)	Patienten mit unkontrolliertem Asthma unter hICS+LABA Therapie	-	0 €

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-20 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 3-20: 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. 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
Zu bewertendes Arzneimittel					
Mitteldosiert					
Beclometason/ Formoterol/ Glycopyrronium (Trimbow®) MS	Patienten mit unkontrolliertem Asthma unter mICS+LABA Therapie	1.022,97 €	0 €	0 €	1.022,97 €
Hochdosiert					
Beclometason/ Formoterol/ Glycopyrronium (Trimbow®) HS ¹	Patienten mit unkontrolliertem Asthma unter hICS+LABA Therapie	- ¹	0 € ¹	0 € ¹	- ¹
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
LAMA					
Tiotropium (Spiriva® Respimat®)	Gesamtpopulation	752,27 €	0 €	0 €	752,27 €
LABA					
Salmeterol (z. B. Serevent® Diskus®)	Gesamtpopulation	342,86 € – 685,71 €	0 €	0 €	342,86 € – 685,71 €
Formoterol (z. B. Formatris®)		332,39 € – 664,79 €	0 €	0 €	332,39 € – 664,79 €
Mitteldosierte ICS					
Beclometason (z. B. Beclometason- ratiopharm®)	Patienten mit unkontrolliertem Asthma unter mICS+LABA Therapie	110,03 €	0 €	0 €	110,03 €
Budesonid (z. B. Novopulmon® Novolizer®)		150,43 €	0 €	0 €	150,43 €
Ciclesonid (Alvesco®)		95,63 €	0 €	0 €	95,63 €
Fluticason (z. B. FlutiHEXAL®)		151,99 €	0 €	0 €	151,99 €
Mometason		149,16 €	0 €	0 €	149,16 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arznei-mittel-kosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leis-tungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leis-tungen (ge-mäß Hilfs-taxen) pro Patient pro Jahr in €	Jahresthe-rapiekos-ten pro Patient in Euro
(ASMANEX® Twisthaler®)					
Mitteldosierte ICS/LABA-Fixkombinationen					
Beclometason/ Formoterol (z. B. FOSTER®)	Patienten mit unkon-trolliertem Asthma unter mICS+LABA Therapie	991,16 €	0 €	0 €	991,16 €
Budesonid/ Formoterol (z. B. Bufeni Easyhaler®)		594,59 €	0 €	0 €	594,59 €
Fluticason/Formoterol (flutiform®)		425,43 €	0 €	0 €	425,43 €
Fluticason/Salmeterol (z. B. Salmeterol/ Fluticasonpropionat AL)		390,83 €	0 €	0 €	390,83 €
Fluticason/Vilanterol (z. B. Relvar® Ellipta®)		418,86 €	0 €	0 €	418,86 €
Mometason/ Indacaterol (Atecura® Breezhaler®)		445,14 €	0 €	0 €	445,14 €
Hochdosierte ICS					
Beclometason (z. B. Beclometason- ratiopharm®)	Patienten mit unkon-trolliertem Asthma unter hICS+LABA Therapie	220,06 €	0 €	0 €	220,06 €
Budesonid (z. B. Novopulmon® Novolizer®)		300,86 €	0 €	0 €	300,86 €
Ciclesonid (Alvesco®)		382,52 €	0 €	0 €	382,52 €
Fluticason (z. B. Flutide® forte 500 Diskus®)		238,59 €	0 €	0 €	238,59 €
Mometason (ASMANEX® Twisthaler®)		298,33 €	0 €	0 €	298,33 €

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 Hilfs-taxen) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Hochdosierte ICS/LABA-Fixkombinationen					
Beclometason/ Formoterol (z. B. FOSTER®)	Patienten mit unkontrolliertem Asthma unter hICS+LABA Therapie	1.367,96 €	0 €	0 €	1.367,96 €
Budesonid/ Formoterol (z. B. Bufeni Easyhaler®)		1.189,17 €	0 €	0 €	1.189,17 €
Fluticason/Formoterol (flutiform®)		736,49 €	0 €	0 €	736,49 €
Fluticason/Salmeterol (z. B. Salmeterol/ Fluticasonpropionat AL)		523,37 €	0 €	0 €	523,37 €
Fluticason/Vilanterol (z. B. Relvar® Ellipta®)		549,04 €	0 €	0 €	549,04 €
Mometason/ Indacaterol (Aectura® Breezhaler®)		598,72 €	0 €	0 €	598,72 €
Hochdosierte ICS/LABA/LAMA-Fixkombination					
Mometason/ Indacaterol/ Glycopyrronium (Enerzair® Breezhaler®)	Patienten mit unkontrolliertem Asthma unter hICS+LABA Therapie	1.131,82 €	0 €	0 €	1.131,82 €
¹ Trimbow® in der Wirkstärke 172/5/9 µg (HS) ist zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch nicht auf dem deutschen Markt verfügbar.					

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 erwartete Versorgungsanteil von Trimbow® im Anwendungsgebiet Asthma wird deutlich niedriger ausfallen als die in Abschnitt 3.2.3 hergeleitete maximale Anzahl an potenziellen Patienten. Wie bereits beschrieben, ist die Einschränkung der Patienten hinsichtlich der stattgefundenen Exazerbationen im Vorjahr durch die zur Verfügung stehenden Quellen nicht möglich. Weiterhin ist zwar davon auszugehen, dass bei der Herleitung der maximalen Anzahl an potenziellen Patienten ein geringer Teil von Patienten, bei denen aufgrund nicht stattgefundener Arztbesuche keine gesicherte Asthma-Diagnose vorliegt, nicht mitberücksichtigt wurde. Hierbei handelt es sich allerdings vor allem um Patienten mit leichteren Asthmaerkrankungen, die für eine Behandlung mit Trimbow® ohnehin nicht in Frage kommen. Eine Unterschätzung des Versorgungsanteils durch die Nichtberücksichtigung dieser Patienten kann also ausgeschlossen werden.

Im Anwendungsgebiet Asthma steht die patientenindividuelle Behandlung der Patienten im Vordergrund. Der erwartete Versorgungsanteil wird daher durch bereits vorhandene Therapiealternativen und regelmäßig stattfindende Therapiewechsel weiter reduziert. Auch Präferenzen des Patienten bezüglich des Inhalationsgerätes und des Anwendungsmodus können den Versorgungsanteil des zu bewertenden Arzneimittels beeinflussen. Ein kompetitives Marktumfeld sowie nationale und regionale Steuerungsmechanismen des deutschen Gesundheitswesens beeinflussen außerdem die Anzahl der Patienten, die mit Trimbow® versorgt werden. Aufgrund mangelnder Datenlage ist eine belastbare Quantifizierung allerdings nicht möglich.

Neben der Indikation Asthma ist Trimbow® MS bereits seit 2017 in der Indikation COPD in Deutschland verfügbar. Trimbow® MS ist damit auch zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit moderater bis schwerer chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), die mit einer Kombination aus einem ICS und einem LABA oder einer Kombination aus einem LABA und einem LAMA nicht ausreichend eingestellt sind, zugelassen [3]. Da in der Indikation COPD keine Nutzenbewertung stattfand, liegt kein Beschluss des G-BA vor, der die Patientenzahlen für Trimbow® MS im Anwendungsgebiet COPD benennt. Die Zielpopulation, die in vergleichbaren Verfahren vom G-BA festgelegt wurde, liegt jedoch deutlich höher als die Zielpopulation im Anwendungsgebiet Asthma [27]. Es ist daher davon auszugehen, dass die Patientenzahlen für Trimbow® MS im Anwendungsgebiet COPD die Patientenzahlen im Anwendungsgebiet Asthma und somit die Versorgungsanteile deutlich übersteigen werden.

Zusammenfassend kann zum aktuellen Zeitpunkt keine belastbare Schätzung des zu erwartenden Versorgungsanteils von Trimbow[®] im Anwendungsgebiet Asthma abgegeben werden.

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.

Die in Abschnitt 3.2.3 hergeleitete Anzahl an GKV-versicherten Patienten in der Zielpopulation stellt das maximale Marktpotential im Rahmen der GKV dar. Insgesamt wird jedoch ein wesentlich geringerer Anteil an Patienten eine Behandlung mit Trimbow[®] erhalten.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 0 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 Informationen zu Anwendungsgebiet, Dosierungen und Therapieschemata wurden den Fachinformationen des zu bewertenden Arzneimittels (Trimbow[®]) sowie den Arzneimitteln, die Bestandteil der zVT sind, entnommen. Außerdem wurde die aktuelle nationale Leitlinie (NVL Asthma) und internationale Empfehlungen (GINA) herangezogen.

Die Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT wurden der Lauer-Taxe entnommen (Stand: 15.01.2021). 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 bzw. Nutzenbewertungen des IQWiG 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) (2020): Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma; 4. Auflage, 2020; Version 1. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: <https://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/asthma/asthma-4aufl-vers1-lang.pdf>.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2017): Reslizumab (Asthma) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V IQWiG-Berichte – Nr. 505. [Zugriff: 11.10.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1778/2017-01-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Reslizumab-D-271.pdf.
3. Chiesi Farmaceutici S.p.A. (2017): Trimbow® 87 Mikrogramm/5 Mikrogramm/9 Mikrogramm Druckgasinhalation, Lösung; Fachinformation. Stand: Januar 2021 [Zugriff: 02.02.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Chiesi Farmaceutici S.p.A. (2017): Trimbow® 172 Mikrogramm/5 Mikrogramm/9 Mikrogramm Druckgasinhalation, Lösung; Fachinformation. Stand: Januar 2021 [Zugriff: 02.02.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. Boehringer Ingelheim International GmbH (2007): Spiriva® Respimat®; Fachinformation. Stand: Oktober 2018 [Zugriff: 21.08.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
6. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (1995): Serevent Dosier-Aerosol Serevent Diskus; Fachinformation. Stand: Mai 2018 [Zugriff: 21.08.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
7. MEDA Pharma GmbH & Co. KG (2004): Formatrix® 6 Mikrogramm Novolizer® Formatrix® 12 Mikrogramm Novolizer®; Fachinformation. Stand: Juli 2017 [Zugriff: 21.08.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
8. Orion Corporation (2000): Beclomet Easyhaler; Fachinformation. Stand: April 2017 [Zugriff: 21.08.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
9. MEDA Pharma GmbH & Co. KG (2004): Novopulmon® 200 Mikrogramm Novolizer® Novopulmon® 400 Mikrogramm Novolizer®; Fachinformation. Stand: November 2017 [Zugriff: 21.08.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
10. AstraZeneca GmbH (2005): Alvesco® 80 Mikrogramm und 160 Mikrogramm Druckgasinhalation, Lösung; Fachinformation. Stand: April 2019 [Zugriff: 21.08.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
11. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (1994): Flutide® Diskus®; Fachinformation. Stand: Juli 2017 [Zugriff: 26.10.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
12. Hexal AG (2013): FlutiHEXAL® 125 / 250 Mikrogramm/Sprühstoß Druckgasinhalation, Suspension; Fachinformation. Stand: März 2019 [Zugriff: 26.10.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
13. MSD SHARP & DOHME GMBH (2002): ASMANEX® Twisthaler®; Fachinformation. Stand: November 2017 [Zugriff: 21.08.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

14. Chiesi GmbH (2015): FOSTER® 200 Mikrogramm/6 Mikrogramm pro Inhalation Druckgasinhalation, Lösung; Fachinformation. Stand: November 2018 [Zugriff: 28.05.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
15. Chiesi GmbH (2006): Foster® 100/6 Mikrogramm Druckgasinhalation; Fachinformation. Stand: Februar 2020 [Zugriff: 21.08.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
16. Orion Corporation (2016): Bufori Easyhaler 320 Mikrogramm/9 Mikrogramm pro Inhalation Pulver zur Inhalation; Fachinformation. Stand: Mai 2020 [Zugriff: 21.08.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
17. Mundipharma GmbH (2012): flutiform® 250 Mikrogramm/10 Mikrogramm pro Sprühstoß Druckgasinhalation, Suspension; Fachinformation. Stand: Oktober 2018 [Zugriff: 21.08.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
18. Mundipharma GmbH (2012): flutiform® 125 Mikrogramm/5 Mikrogramm pro Sprühstoß Druckgasinhalation, Suspension; Fachinformation. Stand: Oktober 2018 [Zugriff: 21.08.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
19. Aliud Pharma GmbH (2020): Salmeterol/Fluticasonpropionat AL 50 Mikrogramm/100 Mikrogramm/-50 Mikrogramm/250 Mikrogramm einzeldosiertes Pulver zur Inhalation; Fachinformation. Stand: Oktober 2020 [Zugriff: 08.01.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
20. Aliud Pharma GmbH (2020): Salmeterol/Fluticasonpropionat AL 50 Mikrogramm/500 Mikrogramm einzeldosiertes Pulver zur Inhalation; Fachinformation. Stand: Oktober 2020 [Zugriff: 08.01.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
21. GlaxoSmithKline (Ireland) Limited (2013): Relvar Ellipta 184 Mikrogramm/22 Mikrogramm; Fachinformation. Stand: Dezember 2018 [Zugriff: 21.08.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
22. GlaxoSmithKline (Ireland) Limited (2013): Relvar Ellipta 92 Mikrogramm/22 Mikrogramm; Fachinformation. Stand: Dezember 2018 [Zugriff: 21.08.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
23. Novartis Europharm Limited (2020): Ateectura® Breezhaler® Fachinformation. Stand: Juni 2020 [Zugriff: 23.10.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
24. Novartis Pharma GmbH (2020): Enerzair® Breezhaler®; Fachinformation. Stand: Juli 2020 [Zugriff: 23.10.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
25. GKV-Spitzenverband (2008): Leitfaden zur Definition des Generikaabschlages nach § 130a Abs. 3b SGB V. [Zugriff: 21.08.2020]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/medizin/ueckabwicklung_generika_abschlag/Leitfaden_Generikaabschlag_5845.pdf.
26. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (1999): Viani Diskus; Fachinformation. Stand: August 2020 [Zugriff: 08.01.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
27. Gemeinsamer Bundesausschuss (2019): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol (Patientenzahlen) (neues Anwendungsgebiet: COPD, die mit einer Kombination aus LAMA und LABA nicht ausreichend eingestellt ist). [Zugriff: 16.11.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3964/2019-09-19_AM-RL-XII_Flutasonfuroat-Umeclidinium-Vilanterol-Aenderung-Patientenzahlen_D-413_BAnz.pdf.

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 nachfolgenden Angaben sind den Fachinformationen zu Trimbow[®] MS und Trimbow[®] HS entnommen [1, 2]. Die Fachinformationen von Trimbow[®] MS und HS wurden aufgrund des großen Umfangs fusioniert.

Im Anwendungsgebiet Asthma ist Trimbow[®] anzuwenden zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit Asthma, die mit einer Kombination aus einem langwirksamen Beta-2-Agonisten und einem mittel- (Trimbow[®] MS) bzw. hochdosierten (Trimbow[®] HS) inhalativen Kortikosteroid nicht ausreichend eingestellt sind und bei denen im vergangenen Jahr mindestens eine Asthma-Exazerbation aufgetreten ist. Neben der Beachtung dieser Indikation sind für die fachgerechte Anwendung von Trimbow[®] noch die Dosierung und Art der Anwendung, Gegenanzeigen, Wechselwirkungen und Nebenwirkungen laut Fachinformationen zu beachten.

Dosierung und Art der Anwendung

Die empfohlene Dosis beträgt für Erwachsene zwei Inhalationen zweimal täglich. Die maximale Dosis beträgt zwei Inhalationen zweimal täglich. Die Patienten sind anzuweisen, Trimbow[®] jeden Tag anzuwenden, auch wenn sie keine Symptome haben. Falls in dem Zeitraum zwischen zwei Dosen Symptome auftreten, sollte zur sofortigen Linderung ein inhalativer, kurzwirksamer Beta-2-Agonist angewendet werden. Bei der Wahl der Stärke von Trimbow[®] (87/5/9 Mikrogramm oder 172/5/9 Mikrogramm) für die Anfangsdosis sind der Schweregrad der Erkrankung und die vorherige Asthmatherapie einschließlich der Dosis der inhalativen Kortikosteroide (ICS) des Patienten sowie die aktuelle Kontrolle der Asthmasymptome und das Risiko für zukünftige Exazerbationen zu berücksichtigen. Die Patienten sollten regelmäßig von einem Arzt neu beurteilt werden, damit ihre Dosen von Beclometason/Formoterol/Glycopyrronium optimal bleiben und nur auf ärztliche Anweisung geändert werden. Die Dosen sollten auf die geringsten Dosen titriert werden, mit denen eine wirksame Kontrolle der Asthmasymptome aufrechterhalten werden kann.

Bei älteren Patienten (ab 65 Jahren) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

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

Um die korrekte Anwendung des Arzneimittels sicherzustellen, sollte ein Arzt oder sonstiges medizinisches Fachpersonal dem Patienten zeigen, wie der Inhalator richtig angewendet wird, und auch regelmäßig die richtige Inhalationstechnik des Patienten überprüfen.

Hinweise zur Anwendung

Anwenden des Inhalators

Die Patienten sollen bei der Inhalation aus dem Inhalator stehen oder aufrecht sitzen. Die nachfolgenden Schritte sollen eingehalten werden:

WICHTIG: Die Schritte 2 bis 5 sollten nicht überhastet vorgenommen werden:

1. Die Patienten sollen die Schutzkappe vom Mundstück entfernen und überprüfen, ob das Mundstück sauber und frei von Schmutz und Staub sowie anderen Fremdkörpern ist.
2. Die Patienten sollen langsam und so tief wie möglich ausatmen, um die Lunge zu leeren.
3. Die Patienten sollen den Inhalator mit dem Behälterboden senkrecht nach oben halten und das Mundstück zwischen die Zähne nehmen, ohne auf das Mundstück zu beißen. Die Lippen sollten dann das Mundstück umschließen, mit der Zunge flach unter dem Mundstück.
4. Gleichzeitig sollen die Patienten langsam und tief durch den Mund einatmen, bis die Lunge gefüllt ist (dies sollte etwa 4 – 5 Sekunden dauern). Unmittelbar nachdem mit dem Einatmen begonnen wurde, sollen sie fest auf den oberen Teil des Druckbehältnisses drücken, um einen Sprühstoß freizusetzen.
5. Die Patienten sollen dann den Atem so lange wie möglich anhalten, anschließend den Inhalator aus dem Mund nehmen und langsam ausatmen. Sie sollen nicht in den Inhalator hinein ausatmen.
6. Anschließend sollen die Patienten den Dosiszähler bzw. die Dosisanzeige überprüfen, um sicherzugehen, dass dieser/diese entsprechend heruntergezählt hat. Um den zweiten Sprühstoß zu inhalieren, sollten die Patienten den Inhalator etwa 30 Sekunden weiterhin senkrecht halten und anschließend die Schritte 2 bis 6 wiederholen.

Sollte nach der Inhalation ein feiner Nebel aus dem Inhalator oder seitlich aus dem Mund entweichen, so ist die Inhalation ab Schritt 2 zu wiederholen. Nach der Anwendung sollen die Patienten den Inhalator mit der Schutzkappe für das Mundstück verschließen und den Dosiszähler/Dosisanzeiger überprüfen. Nach der Inhalation sollen die Patienten mit Wasser den Mund ausspülen oder gurgeln, ohne es zu schlucken, oder sich die Zähne putzen (siehe auch Abschnitt 4.4).

Ersetzen des Inhalators: Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, sich einen neuen Inhalator zu besorgen, wenn der Dosiszähler bzw. der Dosisanzeiger die Zahl „20“ anzeigt. Sie sollten den Inhalator nicht mehr verwenden, wenn der Zähler/Anzeiger den Wert „0“ zeigt, da

die noch im Behältnis verbleibende Menge dann möglicherweise nicht mehr ausreicht, um eine vollständige Dosis abzugeben.

Für Patienten mit wenig Kraft in den Händen kann es leichter sein, den Inhalator mit beiden Händen zu halten. Dazu wird das Druckbehältnis mit beiden Zeigefingern von oben und der Boden des Inhalators mit beiden Daumen von unten gehalten. Patienten, die Schwierigkeiten haben, die Aerosolstöße mit der Einatmung zu synchronisieren, können den AeroChamber-Plus-Spacer verwenden, der gemäß der Herstelleranleitung zu reinigen ist. Sie sollen durch ihren Arzt oder Apotheker in die korrekte Anwendung und Pflege ihres Inhalators und Spacers eingewiesen werden und ihre Technik sollte überprüft werden, um eine optimale Abgabe des inhalierten Arzneimittels in die Lunge zu gewährleisten. Dies kann der Patient durch die Verwendung des AeroChamber-Plus-Spacer erreichen, indem er direkt nach Abgeben des Sprühstoßes einen kontinuierlichen langsamen und tiefen Atemzug durch den Spacer macht. Alternativ können die Patienten auch, wie in der Anleitung des Spacers beschrieben, nach Abgabe des Sprühstoßes einfach (durch den Mund) ein- und ausatmen, um so das Arzneimittel aufzunehmen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Die pharmakokinetischen Daten zur einmaligen Dosisgabe (siehe Abschnitt 5.2) haben gezeigt, dass die Anwendung von Trimbow[®] zusammen mit dem AeroChamber-Plus-Spacer im Vergleich zur routinemäßigen Anwendung ohne Spacer die systemische Gesamtexposition (AUC_{0-t}) gegenüber Glycopyrronium erhöht. Die vorliegenden Sicherheitsdaten aus klinischen Langzeitstudien haben jedoch keine bedeutsamen Sicherheitsbedenken ergeben.

Zur regelmäßigen Reinigung des Inhalators sollen die Patienten wöchentlich die Schutzkappe vom Mundstück entfernen und die Außenseite und Innenseite des Mundstücks mit einem trockenen Tuch abwischen. Sie dürfen das Druckbehältnis nicht aus dem Inhalator entfernen und kein Wasser oder andere Flüssigkeiten zur Reinigung des Mundstücks verwenden.

Gegenanzeigen

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nicht zur Akuttherapie

Dieses Arzneimittel ist nicht angezeigt zur Behandlung akuter Episoden von Bronchospasmen oder bei einer akuten Verschlimmerung der Erkrankung (d. h. als Notfallmedikation).

Überempfindlichkeit

Nach der Anwendung ist von Überempfindlichkeitsreaktionen vom Soforttyp berichtet worden. Bei Anzeichen auf eine allergische Reaktion und insbesondere Angioödem (einschließlich Schwierigkeiten beim Atmen oder Schlucken sowie Schwellung von Zunge, Lippen und Gesicht), Urtikaria oder Hautausschlag muss die Behandlung unverzüglich beendet und eine alternative Therapie eingeleitet werden.

Paradoxe Bronchospasmus

Es kann ein paradoxer Bronchospasmus auftreten, der mit stärkerem Giemen und Atemnot unmittelbar nach der Anwendung verbunden ist. Dieser sollte sofort mit einem schnellwirksamen inhalativen Bronchodilatator (zur Bedarfstherapie) behandelt werden. Die Behandlung sollte umgehend beendet, der Patient untersucht und gegebenenfalls eine alternative Therapie eingeleitet werden.

Verschlechterung der Erkrankung

Es wird empfohlen, die Behandlung nicht abrupt zu beenden. Wenn Patienten die Behandlung als ineffektiv empfinden, sollten sie die Behandlung fortsetzen und sich an einen Arzt wenden. Ein zunehmender Gebrauch von Bronchodilatoren als Bedarfstherapie deutet auf eine Verschlechterung der Grunderkrankung hin, was ein Überdenken der Therapie erforderlich macht. Eine plötzliche oder zunehmende Verschlechterung der Symptome ist potenziell lebensbedrohlich und der Patient sollte dringend ärztlich untersucht werden.

Kardiovaskuläre Wirkungen

Aufgrund der Anwesenheit eines langwirksamen Beta-2-Agonisten und eines langwirksamen Muskarin-Antagonisten sollte Trimbow® bei Patienten mit den folgenden Erkrankungen mit Vorsicht angewendet werden: Herzrhythmusstörungen, insbesondere atrioventrikulärer Block dritten Grades und Tachyarrhythmien (beschleunigter und/oder unregelmäßiger Herzschlag einschließlich Vorhofflimmern), idiopathische subvalvuläre Aortenstenose, hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie, schwere Herzerkrankungen (insbesondere akuter Myokardinfarkt, ischämische Herzerkrankung, kongestive Herzinsuffizienz), okklusive Gefäßerkrankungen (insbesondere Arteriosklerose), arterielle Hypertonie und Aneurysma. Vorsicht ist außerdem geboten bei der Behandlung von Patienten mit bekannter oder vermuteter Verlängerung des QTc-Intervalls (QTc > 450 Millisekunden bei Männern bzw. > 470 Millisekunden bei Frauen), die angeboren oder durch Arzneimittel hervorgerufen worden sein kann. Patienten, bei denen die beschriebenen kardiovaskulären Erkrankungen diagnostiziert wurden, waren von klinischen Studien mit Trimbow® ausgeschlossen. Die begrenzten Daten zu asthmatischen Patienten mit kardiovaskulären Begleiterkrankungen oder Risikofaktoren deuten darauf hin, dass bei diesen Patienten auch das Risiko für Nebenwirkungen wie lokale Pilzinfektionen oder Dysphonie erhöht ist (siehe Abschnitt 4.2). Bei einer Narkose mit halogenierten Anästhetika ist aufgrund des Risikos von Herzrhythmusstörungen darauf zu achten, dass Trimbow® mindestens 12 Stunden vor Narkosebeginn nicht mehr angewendet wird. Vorsicht ist außerdem geboten bei der Behandlung von Patienten mit Thyreotoxikose, Diabetes mellitus, Phäochromozytom oder unbehandelter Hypokaliämie.

Systemische Kortikosteroid-Wirkungen

Systemische Wirkungen können bei jedem inhalativen Kortikosteroid auftreten, besonders wenn das Arzneimittel in hohen Dosen über einen längeren Zeitraum verordnet wird. Die Tagesdosis Trimbow® entspricht einer mittelhohen bis hohen Dosis eines inhalativen Kortikosteroids; zudem treten diese Wirkungen viel weniger wahrscheinlich auf als mit oralen Kortikosteroiden. Mögliche systemische Wirkungen sind: Cushing-Syndrom, cushingoide Erscheinungen, Nebennierensuppression, Wachstumsverzögerung, verringerte Knochenmineraldichte und

seltener eine Reihe von Auswirkungen auf die Psyche oder das Verhalten, einschließlich psychomotorischer Hyperaktivität, Schlafstörungen, Angstzustände, Depression oder Aggression (vor allem bei Kindern). Trimbow® sollte bei Patienten mit aktiver oder nicht aktiver Lungentuberkulose und bei Patienten mit Mykosen und viralen Infektionen der Atemwege mit Vorsicht angewendet werden.

Hypokaliämie

Durch eine Therapie mit einem Beta-2-Agonisten kann eine potenziell schwerwiegende Hypokaliämie hervorgerufen werden. Dies kann zu kardiovaskulären Nebenwirkungen führen. Bei Patienten mit schwerer Erkrankung ist besondere Vorsicht geboten, da diese Wirkung durch Hypoxie verstärkt werden kann. Eine Hypokaliämie kann auch durch eine Begleitbehandlung mit anderen Arzneimitteln verstärkt werden, die ebenfalls eine Hypokaliämie auslösen können, wie z. B. Xanthinderivate, Steroide und Diuretika (siehe Abschnitt 4.5). Vorsicht ist auch geboten, wenn mehrere Bronchodilatoren als Bedarfstherapie angewendet werden. Bei betroffenen Patienten wird eine Überwachung der Serumkaliumspiegel empfohlen.

Hyperglykämie

Die Inhalation von Formoterol kann zu einer Erhöhung des Blutglukosespiegels führen. Daher ist bei Patienten mit Diabetes während der Behandlung der Blutglukosespiegel gemäß den geltenden Leitlinien zu überwachen.

Anticholinerge Wirkung

Glycopyrronium ist bei Patienten mit Engwinkelglaukom, Prostatahyperplasie oder Harnverhalt mit Vorsicht anzuwenden. Die Patienten sollten über die Anzeichen und Symptome eines akuten Engwinkelglaukoms aufgeklärt und angewiesen werden, die Behandlung zu beenden und sofort ihren Arzt aufzusuchen, sobald sie eines dieser Anzeichen oder Symptome bei sich bemerken. Zudem wird die langfristige gemeinsame Anwendung mit anderen Anticholinergikahaltigen Arzneimitteln angesichts der anticholinergen Wirkung von Glycopyrronium nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung, einschließlich Patienten mit dialysepflichtiger terminaler Niereninsuffizienz, vor allem wenn diese mit einer starken Abnahme des Körpergewichts einhergeht, sollte Trimbow® nur dann angewendet werden, wenn der erwartete Nutzen das mögliche Risiko überwiegt (siehe Abschnitt 5.2). Diese Patienten sind auf das Auftreten möglicher Nebenwirkungen zu überwachen.

Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung sollte Trimbow® nur dann angewendet werden, wenn der erwartete Nutzen das mögliche Risiko überwiegt (siehe Abschnitt 5.2). Diese Patienten sind auf das Auftreten möglicher Nebenwirkungen zu überwachen.

Prävention von Infektionen des Mund- und Rachenraums

Um das Risiko einer Candida-Infektion des Mund- und Rachenraums zu vermindern, sollten die Patienten angewiesen werden, nach jeder Inhalation mit Wasser den Mund auszuspülen oder zu gurgeln, ohne es zu schlucken, oder sich die Zähne zu putzen.

Sehstörung

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

Schrittweise Dosisreduktion

Die Patienten sollten regelmäßig von einem Arzt neu beurteilt werden, damit ihre Dosen von Beclometason/Formoterol/Glycopyrronium optimal bleiben und nur auf ärztliche Anweisung geändert werden. Die Dosen sollten auf die geringsten Dosen titriert werden, mit denen eine wirksame Kontrolle der Asthmasymptome aufrechterhalten werden kann.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält 8,856 mg Ethanol pro Sprühstoß, entsprechend 17,712 mg pro zwei Sprühstöße. Es besteht die theoretische Möglichkeit einer Wechselwirkung bei besonders empfindlichen Patienten, die Disulfiram oder Metronidazol erhalten.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Da Glycopyrronium hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden wird, könnte es möglicherweise zu Wechselwirkungen mit Arzneimitteln kommen, die die renalen Ausscheidungsmechanismen beeinflussen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Die Auswirkungen der Hemmung des organischen Kationentransports (mit Cimetidin als Hemmer der Transporter OCT2 und MATE1) in den Nieren auf die Verteilung von inhaliertem Glycopyrronium zeigte einen begrenzten Anstieg der systemischen Gesamtexposition (AUC_{0-t}) um 16 % und eine geringfügige Abnahme der renalen Clearance um 20 %, die auf die gleichzeitige Anwendung von Cimetidin zurückzuführen waren. Beclometason ist weniger abhängig vom CYP3A-Metabolismus als einige andere Kortikosteroide, und Wechselwirkungen sind im Allgemeinen unwahrscheinlich. Allerdings kann die Möglichkeit systemischer Wirkungen bei der gleichzeitigen Anwendung starker CYP3A-Inhibitoren (z. B. Ritonavir, Cobicistat) nicht ausgeschlossen werden, weshalb bei der Anwendung solcher Arzneimittel Vorsicht geboten ist und eine entsprechende Überwachung empfohlen wird.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

In Bezug auf Formoterol

Nicht kardioselektive Betablocker (einschließlich Augentropfen) sind bei Patienten, die Formoterol inhalieren, zu vermeiden. Ist eine solche Gabe zwingend erforderlich, wird die Wirkung von Formoterol vermindert oder aufgehoben.

Die gleichzeitige Anwendung von anderen Beta-adrenergen Arzneimitteln kann potenziell additive Wirkungen haben. Daher ist bei gleichzeitiger Verordnung von anderen Beta-adrenergen Arzneimitteln zusammen mit Formoterol Vorsicht geboten. Die gleichzeitige Behandlung mit Chinidin, Disopyramid, Procainamid, Antihistaminika, Monoaminoxidase-Hemmern, trizyklischen Antidepressiva und Phenothiazinen kann das QT-Intervall verlängern und das Risiko für ventrikuläre Arrhythmien erhöhen. Zusätzlich können L-Dopa, L-Thyroxin, Oxytocin und Alkohol die kardiale Toleranz gegenüber Beta-2-Sympathomimetika beeinträchtigen. Die gleichzeitige Behandlung mit Monoaminoxidase-Hemmern, einschließlich Arzneimitteln mit ähnlichen Eigenschaften, wie z. B. Furazolidon und Procarbazin, kann hypertensive Reaktionen hervorrufen. Bei Patienten, die begleitend eine Narkose mit halogenierten Kohlenwasserstoffen erhalten, besteht ein erhöhtes Risiko für Arrhythmien. Die gleichzeitige Behandlung mit Xanthinderivaten, Steroiden oder Diuretika kann eine mögliche hypokaliämische Wirkung von Beta-2-Agonisten verstärken (siehe Abschnitt 4.4). Bei Patienten, die mit Digitalisglykosiden behandelt werden, kann eine Hypokaliämie die Anfälligkeit für Arrhythmien erhöhen.

In Bezug auf Glycopyrronium

Die langfristige gemeinsame Anwendung von Trimbow mit anderen Anticholinergika-haltigen Arzneimitteln wurde nicht untersucht und wird daher nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Zur Anwendung des Treibmittels Norfluran (HFA134a) beim Menschen während der Schwangerschaft oder Stillzeit gibt es keine Erfahrungen oder Nachweise für Sicherheitsprobleme. In tierexperimentellen Studien zur Wirkung von HFA134a auf die reproduktive Funktion und die embryofetale Entwicklung konnten jedoch keine klinisch relevanten Nebenwirkungen festgestellt werden.

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Trimbow[®] bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Es ist bekannt, dass Glukokortikoide die frühe Schwangerschaft beeinflussen, während Beta-2-Sympathomimetika wie Formoterol tokolytische Wirkungen haben. Daher soll aus Vorsichtsgründen eine Anwendung von Trimbow[®] während der Schwangerschaft und während der Geburt vermieden werden. Trimbow[®] soll nur dann während der Schwangerschaft angewendet werden, wenn der erwartete Nutzen für die Patientin das potenzielle Risiko für das ungeborene Kind überwiegt. Säuglinge und Neugeborene von Müttern, die erhebliche Mengen erhalten, sind auf eine Nebennierensuppression zu überwachen.

Wenn eine Behandlung während der Schwangerschaft erforderlich ist, sollte die geringste wirksame Dosis angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Es liegen keine relevanten klinischen Daten zur Anwendung von Trimbow® beim Menschen während der Stillzeit vor. Glukokortikoide werden in die Muttermilch ausgeschieden. Es ist zu erwarten, dass Beclometasondipropionat und seine Metaboliten ebenfalls in die Muttermilch ausgeschieden werden. Es ist nicht bekannt, ob Formoterol oder Glycopyrronium (einschließlich ihrer Metaboliten) in die Muttermilch übergehen, sie wurden jedoch in der Milch von säugenden Tieren nachgewiesen. Anticholinergika wie Glycopyrronium können die Laktation möglicherweise unterdrücken. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Trimbow® verzichtet werden soll/die Behandlung mit Trimbow® zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Es wurden keine spezifischen Studien mit Trimbow® zur Sicherheit hinsichtlich der Fertilität beim Menschen durchgeführt. Tierexperimentelle Studien haben eine Beeinträchtigung der Fertilität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen bei Patienten mit COPD oder Asthma sind Dysphonie (0,3 % bzw. 1,5 %) und orale Candidose (0,8 % bzw. 0,3 %), die üblicherweise unter inhalativen Kortikosteroiden auftreten können; Muskelkrämpfe (0,4 % bzw. 0,2 %), die auf den enthaltenen langwirksamen Beta-2-Agonisten zurückgeführt werden können; und Mundtrockenheit (0,4 % bzw. 0,5 %), eine typische Wirkung von Anticholinergika. Bei asthmatischen Patienten neigen die Nebenwirkungen dazu, in den ersten 3 Monaten nach Einleitung der Therapie gehäuft aufzutreten und bei längerer Anwendung (nach 6 Monaten Behandlung) abzunehmen.

Nebenwirkungen in Zusammenhang mit Beclometasondipropionat/Formoterol/Glycopyrronium, die im Rahmen von klinischen Studien und Post-Marketing-Beobachtungen aufgetreten sind, sowie Nebenwirkungen, die für die auf dem Markt erhältlichen Einzelkomponenten bekannt sind, sind nachstehend nach Systemorganklasse und Häufigkeit gelistet.

Unter den beobachteten Nebenwirkungen sind die folgenden typischerweise verbunden mit:

Beclometasondipropionat

Pneumonie, orale Pilzinfektionen, Pilzinfektion der unteren Atemwege, Dysphonie, Rachenreizung, Hyperglykämie, psychiatrische Erkrankungen, Kortisol erniedrigt, verschwommenes Sehen.

Formoterol

Hypokaliämie, Hyperglykämie, Tremor, Palpitationen, Muskelkrämpfe, QT im Elektrokardiogramm verlängert, Blutdruck erhöht, Blutdruck erniedrigt, Vorhofflimmern, Tachykardie, Tachyarrhythmie, Angina pectoris (stabil und instabil), ventrikuläre Extrasystolen, Knotenrhythmus.

Glycopyrronium

Glaukom, Vorhofflimmern, Tachykardie, Palpitationen, Mundtrockenheit, Zahnkaries, Dysurie, Harnretention, Harnwegsinfektion.

Überdosierung

Eine Überdosierung mit Trimbow® kann die typischen Anzeichen und Symptome der Wirkungen der Einzelwirkstoffe zeigen, darunter auch solche, die bei einer Überdosierung anderer Beta-2-Agonisten oder Anticholinergika auftreten und mit den bekannten Klasseneffekten inhalativer Kortikosteroide übereinstimmen (siehe Abschnitt 4.4). Im Falle einer Überdosierung sind die Symptome des Patienten zu behandeln und gegebenenfalls eine geeignete Überwachung einzuleiten.

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

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 [3].

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

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 BDP/FF/G (Trimbow®) enthält keinen Anhang IV, es ergeben sich somit keine weiteren Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.

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

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 nachfolgenden Angaben sind dem Risk-Management-Plan aus dem CHMP Assessment Report zu BDP/FF/G (Trimbow®) entnommen [4].

Sicherheitsbedenken	
Wichtige identifizierte Risiken:	Keine
Wichtige potenzielle Risiken:	Kardio- und zerebrovaskuläre Ereignisse
Fehlende Informationen:	Keine

Pharmakovigilanzplan

Jenseits der routinemäßigen Pharmakovigilanzmaßnahmen des Berichtens, der Erkennung von Anzeichen (*Signal Detection*) und der regelmäßigen Aktualisierung des Unbedenklichkeitsberichts PSUR/PBRER (*Periodic safety update report / Periodic benefit-risk evaluation report*) gibt es keine weiteren Maßnahmen.

Sicherheitsbedenken: Wichtiges potenzielles Risiko – Kardio- und zerebrovaskuläre Ereignisse		
Gebiete, die weiterer Untersuchungen oder Bestätigungen bedürfen	Vorgeschlagene routinemäßige Pharmakovigilanzmaßnahmen	Zielsetzung
Kardio- und zerebrovaskuläre Ereignisse	Alle unerwünschten Arzneimittelreaktionen in Form von kardio- und zerebrovaskuläre Ereignissen werden regelmäßig im Rahmen der <i>Signal Detection</i> überprüft. Die gesammelten Daten werden in Unbedenklichkeitsberichten wie PSUR/PBRER nach den Maßgaben der regulatorischen Behörden diskutiert.	Kontinuierliche Charakterisierung des Risikos nach dem Inverkehrbringen.

Weitere Pharmakovigilanzmaßnahmen sind für Trimbow® pMDI nicht geplant.

Risikominimierungsmaßnahmen

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Maßnahmen zur Risikominimierung
Kardio- und zerebrovaskuläre Ereignisse	<ul style="list-style-type: none"> - Nennung in Abschnitt 4.4 und Markierung in Abschnitt 4.8 der SmPC - Nennung in Abschnitt 2 und 4 der Packungsbeilage 	Routinemäßige Pharmakovigilanzmaßnahmen

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

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.

Es existieren derzeit keinen weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

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

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 wurden die Fachinformation und der CHMP *Assessment Report* von BDP/FF/G (Trimbow®) 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. Chiesi Farmaceutici S.p.A. (2017): Trimbow® 87 Mikrogramm/5 Mikrogramm/9 Mikrogramm Druckgasinhalation, Lösung; Fachinformation. Stand: Januar 2021 [Zugriff: 02.02.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Chiesi Farmaceutici S.p.A. (2017): Trimbow® 172 Mikrogramm/5 Mikrogramm/9 Mikrogramm Druckgasinhalation, Lösung; Fachinformation. Stand: Januar 2021 [Zugriff: 02.02.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. Chiesi Farmaceutici S.p.A. (2017): Trimbow® - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels; Fachinformation. Stand: Januar 2021 [Zugriff: 02.02.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. European Medicines Agency. CHMP assessment report on group of an extension of marketing authorisation and an extension of indication variation - Trimbow - VERTRAULICH. 2020.

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 3-21 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 3-21 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 3-21: 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)
-	-	-	-

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die aktuellen Fachinformationen führen keine ärztlichen Leistungen zur Anwendung von Trimbow[®] an [1, 2].

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-21, 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 3-21 bei.

Es liegen keine derartigen zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen vor.

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

Es liegen keine derartigen zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen vor.

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 derartigen 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. Chiesi Farmaceutici S.p.A. (2017): Trimbow® 87 Mikrogramm/5 Mikrogramm/9 Mikrogramm Druckgasinhalation, Lösung; Fachinformation. Stand: Januar 2021 [Zugriff: 02.02.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Chiesi Farmaceutici S.p.A. (2017): Trimbow® 172 Mikrogramm/5 Mikrogramm/9 Mikrogramm Druckgasinhalation, Lösung; Fachinformation. Stand: Januar 2021 [Zugriff: 02.02.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.