

# Tragende Gründe

## zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Beclometason/Formoterol/Glycopyrronium (erstmalige Dossierpflicht: Asthma)

Vom 5. August 2021

### Inhalt

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage.....</b>	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung.....</b>	<b>2</b>
<b>2.1</b>	<b>Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie 3</b>	
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Beclometason/ Formoterol/ Glycopyrronium (Trimbow) gemäß Fachinformation .....	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	4
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....	7
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung.....	11
<b>2.2</b>	<b>Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen .....</b>	<b>12</b>
<b>2.3</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....</b>	<b>13</b>
<b>2.4</b>	<b>Therapiekosten.....</b>	<b>13</b>
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekostenermittlung.....</b>	<b>18</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf.....</b>	<b>18</b>

## **1. Rechtsgrundlage**

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

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

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

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

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Die Wirkstoffkombination Beclometason/ Formoterol/ Glycopyrronium (Trimbow) wurde am 15. August 2017 in der Indikation COPD zugelassen. Der Wirkstoffkombination wurde mit der erstmaligen Zulassung ein neuer Unterlagenschutz erteilt. Am 18. August 2017 wurde Trimbow erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 14. Januar 2021 hat Trimbow die Zulassung eines neuen Anwendungsgebietes gemäß 5. Kapitel § 2 Absatz 2 der Verfahrensordnung (VerfO) bekommen. Das neue Anwendungsgebiet Asthma bronchiale wurde als größere Änderung des Typs 2 der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft. Der Geltungsbereich des Nutzenbewertungsverfahrens nach § 35a SGB V ist für Trimbow mit dem neuen Anwendungsgebiet Asthma bronchiale gemäß 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 4a VerfO

eröffnet, da für das erstattungsfähige Arzneimittel Trimbow mit einer neuen Wirkstoffkombination, welches ab dem 1. Januar 2011 erstmals in den Verkehr gebracht wurde, nach diesem Zeitpunkt die Zulassung eines neuen Anwendungsgebietes nach 5. Kapitel § 2 Absatz 2 VerfO erstmals nach 5. Kapitel § 2 Absatz 1 Satz 3 Nummer 1 Spiegelstrich 2 VerfO eine Verpflichtung zur Vorlage eines vollständigen Dossiers begründet hat. Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 8. Februar 2021, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für das neue Anwendungsgebiet für die Änderung des Typs 2 der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 3a VerfO des G-BA zur Wirkstoffkombination Beclometason/ Formoterol/ Glycopyrronium (Trimbow) mit dem neuen Anwendungsgebiet Asthma bronchiale eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 17. Mai 2021 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Beclometason/Formoterol/Glycopyrronium gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Beclometason/Formoterol/Glycopyrronium nicht abgestellt.

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

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Beclometason/Formoterol/Glycopyrronium (Trimbow) gemäß Fachinformation**

Wirkstärke 87/5/9 µg:

Zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit moderater bis schwerer chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), die mit einer Kombination aus einem inhalativen Kortikosteroid und einem langwirksamen Beta-2-Agonisten oder einer Kombination aus einem langwirksamen Beta-2-Agonisten und einem langwirksamen Muskarin-Antagonisten nicht ausreichend eingestellt sind

---

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

Zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit Asthma, die mit einer Kombination aus einem langwirksamen Beta-2-Agonisten und einem mitteldosierten inhalativen Kortikosteroid nicht ausreichend eingestellt sind und bei denen im vergangenen Jahr mindestens eine Asthma-Exazerbation aufgetreten ist.

Wirkstärke 172/5/9 µg:

Zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit Asthma, die mit einer Kombination aus einem langwirksamen Beta-2-Agonisten und einem hochdosierten inhalativen Kortikosteroid nicht ausreichend eingestellt sind und bei denen im vergangenen Jahr mindestens eine Asthma-Exazerbation aufgetreten ist

### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 05.08.2021):**

Wirkstärke 87/5/9 µg:

Zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit Asthma, die mit einer Kombination aus einem langwirksamen Beta-2-Agonisten und einem mitteldosierten inhalativen Kortikosteroid nicht ausreichend eingestellt sind und bei denen im vergangenen Jahr mindestens eine Asthma-Exazerbation aufgetreten ist.

Wirkstärke 172/5/9 µg:

Zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit Asthma, die mit einer Kombination aus einem langwirksamen Beta-2-Agonisten und einem hochdosierten inhalativen Kortikosteroid nicht ausreichend eingestellt sind und bei denen im vergangenen Jahr mindestens eine Asthma-Exazerbation aufgetreten ist.

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene mit Asthma, die mit einer mitteldosierten ICS/LABA-Therapie nicht ausreichend eingestellt sind und bei denen im vergangenen Jahr mindestens eine Asthma-Exazerbation aufgetreten ist

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

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

- mitteldosiertes ICS und LABA und LAMA oder
- hochdosiertes ICS und LABA

- b) Erwachsene mit Asthma, die mit einer hochdosierten ICS/LABA-Therapie nicht ausreichend eingestellt sind und bei denen im vergangenen Jahr mindestens eine Asthma-Exazerbation aufgetreten ist

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- hochdosiertes ICS und LABA und LAMA

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

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

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

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

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

- zu 1. Generell zugelassen zur Behandlung des Asthmas sind Wirkstoffe verschiedener Wirkstoffklassen:
- Selektive Beta-2-Sympathomimetika: Salbutamol, Fenoterol, Reproterol, Salmeterol, Formoterol, Terbutalin, Salbutamol, Bambuterol und Clenbuterol
  - Inhalative Anticholinergika: Tiotropiumbromid
  - Inhalative Corticosteroide: Beclometason, Budesonid, Ciclesonid, Fluticason und Mometason
  - Orale Corticosteroide: z. B.: Prednisolon und Prednison
  - Kombinationspräparate: Beclometason / Formoterol, Budesonid / Formoterol, Formoterol / Fluticason, Salmeterol / Fluticason, Vilanterol / Fluticason, Ipratropiumbromid / Fenoterol, Clenbuterol/ Ambroxol
  - Weitere: Theophyllin, Omalizumab, Mepolizumab, Reslizumab, Benralizumab, Dupilumab

- zu 2. Für die Behandlung eines nicht ausreichend kontrollierten Asthmas kommen keine nicht-medikamentösen Maßnahmen als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage.
- zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) vor:
- Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Indacaterolacetat / Glycopyrroniumbromid / Mometasonfuroat (Beschluss vom 4. Februar 2021)
  - Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Dupilumab (Beschluss vom 20. März 2020)
  - Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Mepolizumab (Beschluss vom 22. März 2019)
  - Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Benralizumab (Beschluss vom 02. August 2018)
  - Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Reslizumab (Beschluss vom 06. Juli 2017)
  - Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Mepolizumab (Beschluss vom 21. Juli 2016)
  - Anlage IV: Therapiehinweis zu Omalizumab (Beschluss vom 17. Dezember 2015)
  - Anlage XII / Anlage IX: Festbetragsgruppenbildung Fluticasonfuroat/Vilanterol
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Das medikamentöse Stufenschema für Erwachsene der Nationalen Versorgungsleitlinie Asthma (NVL Asthma 2020, 4. Auflage, Version 1) ist zu berücksichtigen. Der Wortlaut des geplanten Anwendungsgebietes beschränkt das Anwendungsgebiet nicht auf eine bestimmte Stufe der NVL Asthma. Ausgehend vom Wirkstoffcharakter der Kombination Beclometason/ Formoterol/ Glycopyrronium bestimmt der G-BA die zweckmäßige Vergleichstherapie jedoch für die Patienten, für die eine Therapie nach Stufe 4 der NVL Asthma 2020 infrage kommt. Entsprechend wird vorausgesetzt, dass die Patienten im Anwendungsgebiet als Vortherapie mindestens eine Zweifachkombination (laut NVL Asthma aus mitteldosiertem ICS und LABA) erhielten und damit nicht ausreichend kontrolliert sind. Darüber hinaus wird davon ausgegangen, dass die Patienten noch nicht für die Gabe von Antikörpern infrage kommen.

In den Leitlinien wird in der Stufe 4 für Erwachsene als bevorzugte Therapieoption ein mittel- bis hochdosiertes ICS in Kombination mit einem LABA genannt, alternativ wird die zusätzliche Therapie mit einem langwirkenden inhalativen Anticholinergikum (LAMA) empfohlen. Ob (bei nicht ausreichender Kontrolle des Asthmas) zunächst eine

Erhöhung der ICS-Dosis oder eine Dreifachkombination mit einem LAMA ausprobiert wird, sollte patientenindividuell entschieden werden.

Entsprechend wird für Erwachsene mit Asthma, die mit einer mitteldosierten ICS/LABA-Therapie nicht ausreichend eingestellt sind, eine patientenindividuelle Therapieeskalation unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Schweregrades der Erkrankung und der Symptomatik unter Auswahl von mitteldosiertem ICS und LABA und LAMA oder hochdosiertem ICS und LABA als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt (Patientengruppe a). Die patientenindividuelle Therapie bezieht sich dabei auf die Auswahl der Wirkstoffklassen, nicht auf die Auswahl der einzelnen Wirkstoffe innerhalb einer Wirkstoffklasse.

Laut Leitlinie ist in der Stufe 4 für Erwachsene mit Asthma, die mit einer hochdosierten ICS/LABA-Therapie nicht ausreichend eingestellt sind, die zusätzliche Therapie mit einem langwirkenden inhalativen Anticholinergikum (LAMA) angezeigt. Entsprechend wird für diese Patientengruppe (Patientengruppe b) eine Therapie aus hochdosiertem ICS und LABA und LAMA als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Der G-BA geht davon aus, dass die fixe Dreifachkombination Beclometason/ Formoterol/ Glycopyrronium, sofern sie hochdosiertes ICS enthält, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus hochdosierten ICS und LABA und LAMA (siehe Patientengruppe b) verglichen wird.

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

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

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

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

### **2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Beclometason/Formoterol/Glycopyrronium wie folgt bewertet:

- a) Erwachsene mit Asthma, die mit einer mitteldosierten ICS/LABA-Therapie nicht ausreichend eingestellt sind und bei denen im vergangenen Jahr mindestens eine Asthma-Exazerbation aufgetreten ist

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens vor, da er keine geeigneten Studien für einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifizieren konnte. Eine Bewertung des Zusatznutzens ist auf Basis dieser Datenlage nicht möglich. Somit ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

b) Erwachsene mit Asthma, die mit einer hochdosierten ICS/LABA-Therapie nicht ausreichend eingestellt sind und bei denen im vergangenen Jahr mindestens eine Asthma-Exazerbation aufgetreten ist

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Nutzenbewertung zieht der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der 3-armigen, randomisierten, kontrollierten Studie TRIGGER heran, in der die Dreifachkombination Beclometason/ Formoterol/ Glycopyrronium (BDP/Form/Glyc) mit Beclometason/ Formoterol (BDP/Form) und BDP/Form + Tiotropium verglichen wird. Da die Gabe von Tiotropium in Form von zusätzlichen Inhalationen erfolgte, war die Studie lediglich für die beiden erstgenannten Studienarme verblindet. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten bis einschließlich 75 Jahre eingeschlossen, deren Asthma trotz Vorbehandlung mit hoch dosiertem ICS und LABA nicht ausreichend kontrolliert war. Neben einem Wert von mindestens 1,5 im Asthmakontrollfragebogen (ACQ)-7 sollte bei den Studienteilnehmenden im Jahr vor dem Studienbeginn mindestens 1 Asthmaexazerbation aufgetreten sein, die eine Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden, einen Besuch der Notaufnahme oder eine Hospitalisierung erforderte.

Die Behandlungsdauer betrug 52 Wochen. Primäre Endpunkte der Studie TRIGGER sind die Veränderung des FEV<sub>1</sub>-Wertes zu Woche 26 und die Anzahl mittelschwerer und schwerer Asthmaexazerbationen über den 52-wöchigen Behandlungszeitraum. Die Studie wurde im Zeitraum April 2016 und Mai 2018 in Argentinien, Belarus, Bulgarien, Deutschland, Italien, Litauen, Polen, Portugal, Rumänien, Russland, der Slowakei, Spanien, der Tschechischen Republik, der Türkei, der Ukraine, Ungarn und dem Vereinigtes Königreich durchgeführt.

Da die zweckmäßige Vergleichstherapie nur im Vergleichsarm mit der Dreifachkombination BDP/Form + Tiotropium umgesetzt ist, wird der Vergleichsarm mit der Zweifachkombination BDP/Form für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

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

## Morbidität

### *Schwere Asthmaexazerbationen*

Schwere Asthmaexazerbationen wurden definiert als Verschlechterung der Asthmasymptomatik, die eine Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden für mindestens drei Tage notwendig machten. Im Beschluss ist der Endpunkt als adjustierte jährliche Rate und ergänzend als Anzahl der Patientinnen und Patienten mit schweren Asthmaexazerbationen dargestellt.

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

### *Asthmasymptomatik (erhoben über ein Patiententagebuch)*

Zur Erfassung der Asthmasymptomatik liegen Auswertungen eines elektronischen Patiententagebuchs und Auswertungen des Asthmakontrollfragebogens (Asthma Control Questionnaire, ACQ-5) vor. In dem Patiententagebuch mussten die Patientinnen und Patienten morgens und abends beantworten, ob bzw. mit welchem Schweregrad nächtlich oder tagsüber Symptome aufgetreten sind. Auch wurden konkret die Symptome Husten, Keuchen, Brustenge und Atemnot / Kurzatmigkeit erfasst. Der ACQ-5 wurde nach 4, 12, 26, 40 und 52 Wochen der Behandlung ausgefüllt. Die Fragen erfassen ebenfalls die Symptomatik und beziehen sich jeweils auf die letzten 7 Tage. Beide Instrumente sind geeignet, die Asthmasymptomatik zu erfassen. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse des Patiententagebuchs herangezogen, da dieses im Gegensatz zum ACQ-5 täglich ausgefüllt und die Symptomatik folglich verlässlicher abgebildet wurde.

Im Beschluss ist die Auswertung der Veränderung zur Run-in-Phase im prozentualen Anteil an Asthmasymptom-freien Tagen (Asthmasymptom-Score = 0 für Tag und Nacht) über den 52-wöchigen Untersuchungszeitraum dargestellt.

Für den Endpunkt Asthmasymptomatik, erhoben über das Patiententagebuch, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

### *Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)*

Der Gesundheitszustand wurde mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D Fragebogens erhoben. Die VAS des EQ-5D ist eine visuelle Analogskala von 0 bis 100, auf der die Studienteilnehmenden ihren Gesundheitszustand einschätzen. Dabei entspricht ein Wert von 0 dem denkbar schlechtesten Gesundheitszustand und ein Wert von 100 dem denkbar besten Gesundheitszustand.

Für den Endpunkt Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen

## Lebensqualität

Es wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.

## Nebenwirkungen

### *Unerwünschte Ereignisse (UE)*

Im Studienzeitraum erlitten vergleichbar viele Patientinnen und Patienten im Interventionsarm (71,8 %) und im Kontrollarm (73,2 %) mindestens ein UE (unerwünschtes Ereignis).

### *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)*

Bei der Erfassung der SUE wurden Ereignisse zum Preferred Term (PT) „Asthma“ miterfasst. Relevant für die frühe Nutzenbewertung sind allerdings SUE ohne diejenigen Ereignisse, welche auf die Grunderkrankung zurückzuführen sind. Zwar hat der pharmazeutische Unternehmer im Rahmen seiner Stellungnahme Auswertungen ohne Ereignisse zu schweren Exazerbationen nachgereicht, jedoch sind in der Analyse weiterhin Ereignisse zum PT „Asthma“ enthalten, die – wie Ereignisse zu schweren Exazerbationen – ebenfalls auf die Grunderkrankung zurückzuführen sind. Für eine adäquate Bewertung der SUE wäre eine Auswertung ohne jegliche Ereignisse der Grunderkrankung nötig gewesen, die allerdings nicht vorgelegt wurde. Aus diesem Grund können die Daten zu SUE im Dossier und die im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten nicht bewertet werden.

### *Abbruch wegen UE und Major adverse cardiovascular Event (MACE)*

Für die Endpunkte Abbruch wegen UE und MACE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

## Gesamtbewertung / Fazit

Für die Nutzenbewertung von Beclometason/Formoterol/Glycopyrronium liegen für Erwachsene mit Asthma, die mit einer hochdosierten ICS/LABA-Therapie nicht ausreichend eingestellt sind und bei denen im vergangenen Jahr mindestens eine Asthma-Exazerbation aufgetreten ist, Ergebnisse der randomisierten, kontrollierten Studie TRIGGER zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen im Vergleich zu einer Behandlung mit Beclometason/ Formoterol + Tiotropium vor.

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

Für die Endpunkte schwere Asthmaexazerbationen, Asthmasymptomatik und Gesundheitszustand (gemessen mittels EQ-5D VAS) der Kategorie Morbidität zeigt sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden nicht erhoben.

In der Kategorie Nebenwirkungen zeigt sich für die Endpunkte Abbruch wegen UEs und MACE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Eine Bewertung der Daten zu SUE ist nicht möglich, da in den vorgelegten Auswertungen Ereignisse zum PT „Asthma“ miterfasst wurden. Der pharmazeutische Unternehmer hat mit seiner Stellungnahme Auswertungen zu SUE ohne schwere Asthma-Exazerbationen nachgereicht. Ereignisse zum PT „Asthma“ sind jedoch immer noch in der Auswertung enthalten. Daher sind auch die zu den SUE nachgereichten Daten weiterhin nicht verwertbar.

In der Gesamtbetrachtung ist auf Basis der vorgelegten Daten für Beclometason/Formoterol/Glycopyrronium im Vergleich zu einer Behandlung mit Beclometason/ Formoterol + Tiotropium für die Behandlung von Erwachsenen mit Asthma, die mit einer hochdosierten ICS/LABA-Therapie nicht ausreichend eingestellt sind und bei denen im vergangenen Jahr mindestens eine Asthma-Exazerbation aufgetreten ist, ein Zusatznutzen nicht belegt.

#### **2.1.4 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für die Wirkstoffkombination Beclometason/ Formoterol/ Glycopyrronium, welches erstmals eine Verpflichtung zur Vorlage eines vollständigen Dossiers begründet:

Zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit Asthma, die mit einer Kombination aus einem langwirksamen Beta-2-Agonisten und einem mitteldosierten oder einem hochdosiertem inhalativen Kortikosteroid nicht ausreichend eingestellt sind und bei denen im vergangenen Jahr mindestens eine Asthma-Exazerbation aufgetreten ist

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientengruppen unterschieden:

- a) Erwachsene mit Asthma, die mit einer mitteldosierten ICS/LABA-Therapie nicht ausreichend eingestellt sind und bei denen im vergangenen Jahr mindestens eine Asthma-Exazerbation aufgetreten ist
  
- b) Erwachsene mit Asthma, die mit einer hochdosierten ICS/LABA-Therapie nicht ausreichend eingestellt sind und bei denen im vergangenen Jahr mindestens eine Asthma-Exazerbation aufgetreten ist

Zu Patientengruppe a):

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine patientenindividuelle Therapieeskalation unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Schweregrades der Erkrankung und der Symptomatik unter Auswahl von mitteldosiertem ICS und LABA und LAMA oder hochdosiertem ICS und LABA vom G-BA bestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens vor, da er keine geeigneten Studien für einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifizieren konnte. Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.

Zu Patientengruppe b):

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine Therapie aus hochdosiertem ICS und LABA und LAMA vom G-BA bestimmt.

Für die Nutzenbewertung von Beclometason/Formoterol/Glycopyrronium liegen Ergebnisse der 3-armigen randomisierten, kontrollierten Studie TRIGGER zu den Endpunktkategorien

Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen im Vergleich zu einer Behandlung mit Beclometason/ Formoterol + Tiotropium vor. Der Vergleichsarm mit der Zweifachkombination Beclometason/ Formoterol wird für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt, da die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt ist.

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

Für die Endpunkte schwere Asthmaexazerbationen, Asthmasymptomatik und Gesundheitszustand (gemessen mittels EQ-5D VAS) der Kategorie Morbidität zeigt sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden nicht erhoben.

In der Kategorie Nebenwirkungen zeigt sich für die Endpunkte Abbruch wegen UEs und MACE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Eine Bewertung der SUE ist nicht möglich, da die eingereichten Auswertungen Ereignisse zum PT „Asthma“ enthalten, die jedoch auf die Grunderkrankung zurückzuführen sind.

In der Gesamtbetrachtung ist auf Basis der vorgelegten Daten für Beclometason/Formoterol/Glycopyrronium im Vergleich zu einer Behandlung mit Beclometason/ Formoterol + Tiotropium ein Zusatznutzen nicht belegt.

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

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

Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen zugrunde, die jedoch stellenweise mit Unsicherheiten behaftet sind. Bei der Ermittlung des Anteils der Erwachsenen mit mittel- oder hochdosierten ICS + LABA und der Ermittlung des Anteils der Erwachsenen mit unkontrolliertem Asthma unter Therapie mit mittel- oder hochdosierten ICS + LABA sind die vom pharmazeutischen Unternehmer aus den berücksichtigten Studien abgeleiteten Anteilswerte zum Teil unsicher bzw. unklar. Darüber hinaus schränkt der pharmazeutische Unternehmer die Patientenpopulation nicht weiter auf diejenigen Patientinnen und Patienten ein, bei denen im vergangenen Jahr mindestens 1 Asthma-Exazerbation aufgetreten ist.

Zur Aufteilung der Zielpopulation in die beiden Patientengruppen gemäß den oben genannten Vorgaben liegen keine Angaben vor.

Insgesamt sind die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation unter Berücksichtigung der aufgeführten Unsicherheiten überschätzt.

### 2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Trimbow (Wirkstoff: Beclometason/Formoterol/Glycopyrronium) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 19. Mai 2021):

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

### 2.4 Therapiekosten

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

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

#### Behandlungsdauer:

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

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Beclometason/Formoterol/ Glycopyrronium	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Patientenpopulation a)				
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Mitteldosierte ICS und LABA und LAMA</i>				
Inhalative Corticosteroide (ICS, mitteldosiert)				

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patient/ Jahr
Ciclesonid	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)				
Formoterol	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
ICS/LABA Fixkombinationen (mitteldosiert)				
Salmeterol/ Fluticason	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Langwirksame Anticholinergika (LAMA)				
Tiotropium	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
<i>ODER</i>				
<i>hochdosierte ICS und LABA</i>				
Inhalative Corticosteroide (ICS, hochdosiert)				
Budesonid	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)				
Formoterol	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
ICS/LABA Fixkombinationen (hochdosiert)				
Salmeterol/ Fluticason	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Patientenpopulation b)				
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Hochdosiertes ICS und LABA und LAMA</i>				
Inhalative Corticosteroide (ICS, hochdosiert)				
Budesonid	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patient/ Jahr
langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)				
Formoterol	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
ICS/LABA Fixkombinationen (hochdosiert)				
Salmeterol/ Fluticason	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Langwirksame Anticholinergika (LAMA)				
Tiotropium	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
ICS/LABA/ LAMA Fixkombinationen (hochdosiert)				
Indacaterol/ Glycopyrronium/ Mometason	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365

#### Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Beclometason/ Formoterol/ Glycopyrronium 87 µg/5 µg/9 µg	100/6/10 µg	400/24/40 µg	4 x 100/6/10 µg	365	1460 x 100/6/10 µg
Beclometason/ Formoterol/ Glycopyrronium 172 µg/5 µg/9 µg	200/6/10 µg <sup>2</sup>	800/24/40 µg	4 x 200/6/10 µg	365	1460 x 200/6/10 µg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					

<sup>2</sup> Derzeit nicht verfügbar

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Patientenpopulation a)					
<i>Mitteldosierte ICS und LABA und LAMA</i>					
Inhalative Corticosteroide (ICS, mitteldosiert)					
Ciclesonid	160 µg	160 µg	1 x 160 µg	365	365 x 160 µg
langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)					
Formoterol	12 µg	24 µg	2 x 12 µg	730	730 x 12 µg
ICS/LABA Fixkombinationen (mitteldosiert)					
Salmeterol/ Fluticason	125 µg/ 25 µg - 250 µg/ 50 µg	250 µg/ 50 µg - 500 µg/ 100 µg	2 x 125 µg/25 µg - 2 x 250 µg/ 50 µg	365	730 x 125 µg /25 µg - 730 x 250 µg/ 50 µg
Langwirksame Anticholinergika (LAMA)					
Tiotropium	5 µg	5 µg	2 x 2,5 µg	365	730 x 2,5 µg
<i>ODER</i>					
<i>Hochdosierte ICS und LABA</i>					
Inhalative Corticosteroide (ICS, hochdosiert)					
Budesonid	400 µg	800 µg	2 x 400 µg	365	730 x 400 µg
langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)					
Formoterol	12 µg	24 µg	2 x 12 µg	730	730 x 12 µg
ICS/LABA Fixkombinationen (hochdosiert)					
Salmeterol/ Fluticason	500 µg /50 µg	1.000 µg/ 100 µg	2 x 500 µg /50 µg	365	730 x 500 µg /50 µg
Patientenpopulation b)					
<i>Hochdosiertes ICS und LABA und LAMA</i>					
Inhalative Corticosteroide (ICS, hochdosiert)					
Budesonid	400 µg	800 µg	2 x 400 µg	365	730 x 400 µg
langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)					
Formoterol	12 µg	24 µg	2 x 12 µg	730	730 x 12 µg
ICS/LABA Fixkombinationen (hochdosiert)					

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Salmeterol/Fluticason	500 µg /50 µg	1.000 µg/ 100 µg	2 x 500 µg /50 µg	365	730 x 500 µg /50 µg
Langwirksame Anticholinergika (LAMA)					
Tiotropium	5 µg	5 µg	2 x 2,5 µg	365	730 x 2,5 µg
ICS/LABA/ LAMA Fixkombinationen (hochdosiert)					
Indacaterol/Glycopyrronium/Mometason	114 µg/46 µg/136 µg	114 µg/46 µg/136 µg	1 x 114 µg/46 µg/136 µg	365	365 x 114 µg/46 µg/136 µg

#### Kosten:

#### Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenaufgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Beclometason/ Formoterol/ Glycopyrronium 87 µg/5 µg/9 µg	3 DOS	268,25 €	1,77 €	14,24 €	252,24 €
Beclometason/ Formoterol/ Glycopyrronium 172 µg/5 µg/9 µg <sup>2</sup>	Kosten nicht nachvollziehbar, Packungspreis in der Lauer-Taxe nicht zu finden				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Budesonid 400 µg <sup>3</sup>	3 IHP	63,59 €	1,77 €	4,16 €	57,66 €
Ciclesonid 160 µg <sup>3</sup>	1 DOS	33,21 €	1,77 €	0,00 €	31,44 €
Formoterol 12 µg <sup>3</sup>	3 DOS	83,73 €	1,77 €	5,75 €	76,21 €
Indacaterol/ Glycopyrronium/ Mometason 114µg/ 46µg/ 136µg	90 HPI	296,66 €	1,77 €	15,81 €	279,08 €
Salmeterol/ Fluticason 125 µg/ 25 µg <sup>3</sup>	1 DOS	44,11 €	1,77 €	2,62 €	39,72 €
Salmeterol/ Fluticason 250 µg/ 50 µg <sup>3</sup>	3 IHP	100,03 €	1,77 €	7,04 €	91,22 €

<sup>3</sup> Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Salmeterol/ Fluticason 500 µg/ 50 µg <sup>3</sup>	3 IHP	133,65 €	1,77 €	9,70 €	122,18 €
Tiotropium 2,5 µg	3 INL	197,59 €	1,77 €	10,33 €	185,49 €
Abkürzungen: DOS = Dosieraerosol, HPI = Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation, IHP = Inhalationspulver, INL = Inhalationslösung					

Stand Lauer-Taxe: 15. Juli 2021

### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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

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

### **3. Bürokratiekostenermittlung**

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

### **4. Verfahrensablauf**

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 25. August 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 8. Februar 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 3a VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Beclometason/Formoterol/Glycopyrronium beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 11. Februar 2021 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Beclometason/Formoterol/Glycopyrronium beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 12. Mai 2021 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 17. Mai 2021 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 7. Juni 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 22. Juni 2021 statt.

Mit Schreiben vom 22. Juni 2021 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 15. Juli 2021 übermittelt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 27. Juli 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 5. August 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	25. August 2020	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	15. Juni 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	22. Juni 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	30.06.2021; 13.07.2021; 20.07.2021	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	27. Juli 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage

Plenum	5. August 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL
--------	----------------	---

Berlin, den 5. August 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken