

# Beschluss

## **des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Nintedanib**

Vom 18. Juni 2015

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 18. Juni 2015 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 23. Juni 2015 (BAnz AT 08.07.2015 B5), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Nintedanib wie folgt ergänzt:**

## **Nintedanib**

Beschluss vom: 18. Juni 2015

In Kraft getreten am: 18. Juni 2015

BAnz AT 23.07.2015 B2

### **Zugelassenes Anwendungsgebiet:**

Nintedanib (Vargatef®) wird angewendet in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiviertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinienchemotherapie.

### **1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- Eine Chemotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed

*oder*

- Gefitinib oder Erlotinib (nur für Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen)

*oder*

- Crizotinib (nur für Patienten mit aktivierenden ALK-Mutationen)

#### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Chemotherapie mit Docetaxel:**

Hinweis für einen geringen Zusatznutzen

**Ergebnisse der Studie LUME-Lung 1 nach Endpunkten<sup>1</sup>:**

Endpunkt	Interventionsgruppe Nintedanib + Docetaxel		Kontrollgruppe Docetaxel		Intervention vs. Kontrolle
	N	Monate (Median) [95%-KI] Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Monate (Median) [95%-KI] Patienten mit Ereignissen n (%)	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert
<b>Mortalität</b>					
<b>Gesamtüberleben (OS)</b>					
Gesamtüberleben	322	12,6 [10,6; 15,1]  259 (80,4)	336	10,3 [8,6; 12,2]  276 (82,1)	0,83 [0,70; 0,99] <b>0,036</b> AD: 2,3 Monate
Effektmodifikation durch das Merkmal <i>Vorliegen von asymptomatischen Hirnmetastasen zu Behandlungsbeginn</i> (Interaktionstest p = 0,125) für den Endpunkt <i>Gesamtüberleben</i>					
<i>[Patienten ohne Hirnmetastasen zu Behandlungsbeginn]</i>	296	13,5 [5,6; 24,6]  235 (79,4)	313	10,3 [5,5; 19,9]  258 (82,4)	0,80 [0,67; 0,96] <b>0,015</b> AD: 3,2 Monate
<i>[Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen zu Behandlungsbeginn]</i>	26	6,8 [5,1; 17,9]  24 (92,3)	23	11,6 [5,7; 19,9]  18 (78,3)	1,27 [0,67; 2,38] 0,460
<b>Morbidität</b>					
<b>Progressionsfreies Überleben (PFS)<sup>2</sup></b>					
Progressionsfreies Überleben	322	4,2 [3,6; 4,4]  255 (79,2)	336	2,8 [2,6; 3,2]  267 (79,5)	0,84 [0,71; 1,00] <b>0,049</b> AD: 1,4 Monate
<b>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik<sup>3</sup></b>					
Appetitverlust	322	2,1 [1,9; 2,8]  194 (60,2)	336	3,0 [2,3; 3,8]  180 (53,6)	1,15 [0,94; 1,40] 0,178
Effektmodifikation durch das Merkmal <i>Vorliegen von asymptomatischen Hirnmetastasen zu Behandlungsbeginn</i> (Interaktionstest p = 0,043) für den Endpunkt <i>Appetitverlust</i>					
<i>[Patienten ohne Hirnmetastasen zu Behandlungsbeginn]</i>	296	2,2 [1,9; 2,9]  173 (58,4)	313	3,0 [2,3; 4,1]  169 (54,0)	1,08 [0,87; 1,33] 0,477
<i>[Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen zu Behandlungsbeginn]</i>	26	1,6 [0,8; 3,4]  21 (80,8)	23	2,8 [1,4; n. b.]  11 (47,8)	2,35 [1,12; 4,94] <b>0,024</b>

Endpunkt	Interventionsgruppe Nintedanib + Docetaxel		Kontrollgruppe Docetaxel		Intervention vs. Kontrolle
	N	Monate (Median) [95%-KI] Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Monate (Median) [95%-KI] Patienten mit Ereignissen n (%)	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert
Diarrhoe	322	2,1 [1,5; 2,3]  219 (68,0)	336	4,2 [3,5; 5,6]  154 (45,8)	1,90 [1,54; 2,34]  <b>&lt; 0,001</b>
Dyspnoe	322	3,6 [2,8; 4,9]  177 (55,0)	336	3,6 [3,1; 4,9]  166 (49,4)	1,05 [0,85; 1,30]  0,633
Fatigue	322	1,4 [1,4; 1,9]  230 (71,4)	336	2,1 [1,4; 2,4]  211 (62,8)	1,15 [0,95; 1,38]  0,141
Schlaflosigkeit	322	3,6 [2,8; 4,5]  176 (54,7)	336	3,5 [2,9; 4,2]  171 (50,9)	0,98 [0,80; 1,21]  0,866
Schmerzen	322	2,8 [2,3; 3,7]  206 (64,0)	336	2,8 [2,1; 3,5]  196 (58,3)	0,94 [0,77; 1,14]  0,527
Übelkeit / Erbrechen	322	2,8 [2,2; 3,5]  197 (61,2)	336	3,8 [3,0; 4,4]  173 (51,5)	1,23 [1,00; 1,50]  <b>0,047</b>
<i>Effektmodifikation durch das Merkmal Vorliegen von asymptomatischen Hirnmetastasen zu Behandlungsbeginn (Interaktionstest p = 0,031) für den Endpunkt Übelkeit / Erbrechen</i>					
<i>[Patienten ohne Hirnmetastasen zu Behandlungsbeginn]</i>	296	2,9 [2,2; 3,6]  177 (59,8)	313	3,7 [2,9; 4,4]  162 (51,8)	1,15 [0,93; 1,42]  0,196
<i>[Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen zu Behandlungsbeginn]</i>	26	1,6 [0,9; 3,7]  20 (76,9)	23	4,1 [2,5; 24,0]  11 (47,8)	2,72 [1,26; 5,86]  <b>0,011</b>
Obstipation	322	5,1 [4,1; 7,6]  145 (45,0)	336	4,9 [3,6; 6,4]  140 (41,7)	0,91 [0,72; 1,14]  0,401

Endpunkt	Interventionsgruppe Nintedanib + Docetaxel		Kontrollgruppe Docetaxel		Intervention vs. Kontrolle
	N	Monate (Median) [95%-KI] Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Monate (Median) [95%-KI] Patienten mit Ereignissen n (%)	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert
EORTC QLQ-LC13 Symptomskalen – Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik <sup>3</sup>					
Bluthusten	322	14,0 [7,8; n. b.]  98 (30,4)	336	9,0 [7,2; 11,8]  100 (29,8)	0,90 [0,68; 1,19]  0,455
Dyspnoe	322	1,8 [1,4; 2,2]  222 (68,9)	336	2,1 [1,5; 2,2]  220 (65,5)	1,03 [0,86; 1,25]  0,714
Haarausfall	322	1,4 [1,2; 1,6]  218 (67,7)	336	1,0 [0,8; 1,4]  230 (68,5)	0,87 [0,72; 1,04]  0,109
Husten	322	4,2 [3,3; 5,7]  168 (52,2)	336	4,2 [3,4; 5,1]  166 (49,4)	0,97 [0,78; 1,20]  0,764
Mundschmerzen	322	4,3 [2,9; 6,0]  156 (48,4)	336	4,2 [3,5; 5,6]  145 (43,2)	1,02 [0,81; 1,28]  0,847
Periphere Neuropathie	322	3,5 [2,8; 4,3]  176 (54,7)	336	3,7 [2,9; 4,5]  161 (47,9)	1,02 [0,83; 1,27]  0,831
Schluckbeschwerden	322	7,9 [4,9; 10,9]  132 (41,0)	336	5,6 [4,2; 7,1]  136 (40,5)	0,92 [0,72; 1,17]  0,480
Schmerzen (Arm / Schulter)	322	5,8 [4,3; 8,7]  143 (44,4)	336	4,2 [3,6; 4,9]  160 (47,6)	0,80 [0,63; 1,00]  <b>0,046</b>
Schmerzen (Brust)	322	4,2 [2,8; 5,7]  170 (52,8)	336	4,2 [3,4; 5,0]  157 (46,7)	1,03 [0,83; 1,28]  0,775
Schmerzen (andere)	322	5,1 [3,8; 6,2]  150 (46,6)	336	4,1 [3,4; 5,5]  153 (45,5)	0,86 [0,69; 1,08]  0,184

Endpunkt	Interventionsgruppe Nintedanib + Docetaxel		Kontrollgruppe Docetaxel		Intervention vs. Kontrolle
	N	Monate (Median) [95%-KI] Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Monate (Median) [95%-KI] Patienten mit Ereignissen n (%)	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert
Gesundheitszustand über die VAS des EQ-5D					
- kein statistisch signifikanter Unterschied					
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität					
- keine statistisch signifikanten Unterschiede					

Endpunkt	Interventionsgruppe Nintedanib + Docetaxel		Kontrollgruppe Docetaxel		Intervention vs. Kontrolle
	N	Tage (Median) [95%-KI] Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Tage (Median) [95%-KI] Patienten mit Ereignissen n (%)	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert
Nebenwirkungen					
UEs gesamt	320	7,0 [5,0; 8,0]  308 (96,3)	333	8,0 [7,0; 8,0]  314 (94,3)	-
SUEs gesamt	320	n. b.  111 (34,7)	333	n. b.  107 (32,1)	1,01 [0,78; 1,32] 0,932
UEs CTCAE-Grad ≥ 3	320	27,0 [21,0; 29,0]  243 (75,9)	333	29,0 [15,0; 40,0]  228 (68,5)	1,10 [0,92; 1,32] 0,266
Therapieabbrüche aufgrund von UEs	320	n. b.  67 (20,9)	333	n. b.  59 (17,7)	1,08 [0,76; 1,54] 0,656

<sup>1</sup> Daten aus: IQWiG Dossierbewertung A15-01

<sup>2</sup> Daten aus: Dossier Nintedanib Modul 4A

<sup>3</sup> Zeit bis zur Verschlechterung des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert

Verwendete Abkürzungen: AD: absolute Differenz; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life 5-Dimensions Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl randomisierter Patienten; n. b.: nicht berechenbar; PFS: progressionsfreies Überleben; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core-30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire Lung Cancer-13; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Endpunkt	Interventionsgruppe Nintedanib + Docetaxel		Kontrollgruppe Docetaxel	
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)
UEs CTCAE-Grad $\geq 3$ die bei $\geq 5\%$ der Patienten in mindestens einer Gruppe auftraten				
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (z.B. Neutropenie, febrile Neutropenie)	320	64 (20,0)	333	58 (17,4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (z.B. Diarrhoe)	320	33 (10,3)	333	24 (7,2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	320	42 (13,1)	333	32 (9,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	320	21 (6,5)	333	18 (5,4)
Untersuchungen (z.B. Alaninaminotransferase erhöht, Leukozytenzahl erniedrigt)	320	145 (45,3)	333	135 (40,5)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	320	28 (8,8)	333	21 (6,3)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	320	16 (5,0)	333	14 (4,2)
Erkrankungen des Nervensystems	320	17 (5,3)	333	13 (3,9)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (z.B. Dyspnoe)	320	33 (10,3)	333	32 (9,6)

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

Zielpopulation: ca. 3.700 – 15.100 Patienten

## 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 Vargatef® (Wirkstoff: Nintedanib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 8. Mai 2015):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002569/WC500179970.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002569/WC500179970.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Nintedanib darf nur durch in der Therapie von Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärzte für Innere Medizin und Pneumologie oder Fachärzte für Lungenheilkunde und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass Patienten mit zu Behandlungsbeginn asymptomatischen Hirnmetastasen nicht von einer Behandlung mit Nintedanib profitieren.

Auch Patienten mit zu Behandlungsbeginn symptomatischen Hirnmetastasen sind vom zugelassenen Anwendungsgebiet von Nintedanib mit umfasst. Da diese Patientengruppe jedoch in der Studie LUME-Lung 1 nicht untersucht wurde, liegen keine Daten zur Bewertung des Nutzens von Nintedanib für diese Patienten vor.

#### 4. Therapiekosten

##### Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus <sup>1</sup>	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Nintedanib	alle 21 Tage Tag 2 - 21 200 mg 2x täglich	17 Zyklen	20	340
Docetaxel	alle 21 Tage Tag 1 75 mg/m <sup>2</sup> ~ 142 mg	17 Zyklen	1	17
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Docetaxel	alle 21 Tage 75 mg/m <sup>2</sup> ~ 142 mg	17 Zyklen	1	17
Pemetrexed	alle 21 Tage 500 mg/m <sup>2</sup> ~ 945 mg	17 Zyklen	1	17
Erlotinib	150 mg 1x täglich	kontinuierlich	365	365
Gefitinib	250 mg 1x täglich	kontinuierlich	365	365
Crizotinib	250 mg 2x täglich	kontinuierlich	365	365
<sup>1</sup> Dosisberechnung mit einer Körperoberfläche von 1,89 m <sup>2</sup> und einem Gewicht von 76,3 kg (Mikrozensus 2013)				

##### Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung <sup>2</sup>	Jahresdurchschnittsverbrauch
Zu bewertendes Arzneimittel			
Nintedanib	100 mg	120 Tabletten	1.360 Tabletten
Docetaxel	20 mg/ml	160 mg	17 Durchstechflaschen



Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung <sup>2</sup>	Jahresdurchschnittsverbrauch
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Docetaxel	20 mg/ml	160 mg	17 Durchstechflaschen
Pemetrexed	500 mg	500 mg	34 Durchstechflaschen
Erlotinib	150 mg	30 Tabletten	365 Tabletten
Gefitinib	250 mg	30 Tabletten	365 Tabletten
Crizotinib	250 mg	60 Tabletten	730 Tabletten
<sup>2</sup> Jeweils größte Packung			

**Kosten:**

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Nintedanib	3.594,69 €	3.390,90 € [1,77 € <sup>3</sup> ; 202,02 € <sup>4</sup> ]
Docetaxel	1.396,73 €	1.329,20 € [1,77 € <sup>3</sup> ; 65,76 € <sup>4</sup> ]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Docetaxel	1.396,73 €	1.329,20 € [1,77 € <sup>3</sup> ; 65,76 € <sup>4</sup> ]
Pemetrexed	2533,24 €	2.077,31 € [1,77 € <sup>3</sup> ; 454,16 € <sup>4</sup> ]
Erlotinib	2887,67 €	2.663,74 € [1,77 € <sup>3</sup> ; 222,16 € <sup>4</sup> ]
Gefitinib	3458,64 €	3.262,62 € [1,77 € <sup>3</sup> ; 194,25 € <sup>4</sup> ]
Crizotinib	6087,77 <sup>5</sup> €	6.086,00 € [1,77 € <sup>3</sup> ]
Stand Lauer-Taxe: 15. Mai 2015		
<sup>3</sup> Rabatt nach 130 SGB V		
<sup>4</sup> Rabatt nach § 130a SGB V		
<sup>5</sup> Taxe-Verkaufspreis (zusammengesetzt aus dem Erstattungsbetrag zuzüglich der Großhandels- und Apothekenzuschläge und der Mehrwertsteuer)		

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Packung <sup>6</sup>	Behandlungstage pro Jahr	Jahreskosten pro Patient
Pemetrexed	<u>Prämedikation</u>			
	2x 4mg Dexamethason oral	72,01 €	51	73,45 €
	Folsäure <sup>7</sup> 350 - 1000 µg oral	12,08 €	365	44,09 - 88,18 €
	Vitamin B <sub>12</sub> 1000 µg i.m.	6,23 €	6	3,74 €
Stand Lauer-Taxe: 15. Mai 2015				
<sup>6</sup> Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte				
<sup>7</sup> Aufgrund der Einzeldosis der für die Kostenberechnung zugrundeliegenden Tabletten (400 µg Folsäure) erfolgt die Kostenberechnung bezogen auf eine Dosisspanne von 400 - 800 µg Folsäure pro Tag				

## Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Nintedanib	38.430,20 €
Docetaxel	22.596,40 €
gesamt	61.026,60 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Docetaxel	22.596,40 €
Pemetrexed zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	70.628,54 € 121,28 € - 165,37 €
Erlotinib	32.408,84 €
Gefitinib	39.695,21 €
Crizotinib	74.046,33 €

## Sonstige GKV-Leistungen:

Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung:

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Einheit <sup>7</sup>	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Docetaxel	81,00 €	1	17	1.377,00 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Docetaxel	81,00 €	1	17	1.377,00 €
Pemetrexed	81,00 €	1	17	1.377,00 €

<sup>7</sup> Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen, da sie (1) dynamisch verhandelt wird, (2) aufgrund der Vielzahl in der GKV-Versorgung bestehender, größtenteils in nicht öffentlichen Verträgen geregelten Abrechnungsmodalitäten für Zytostatika-Zubereitungen, die nicht an die Hilfstaxe gebunden sind, für die Versorgung nicht repräsentativ ist, (3) ggf. zu einem bestimmten Zeitpunkt nicht alle relevanten Wirkstoffe umfasst und aus diesen Gründen insgesamt für eine standardisierte Kostenerhebung nicht geeignet ist. Demgegenüber ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen fallen nach der Hilfstaxe (Stand: 5. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 10. Dezember 2014) Zuschläge für die Herstellung von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung an. Dieser Betrag kann in Verträgen unterschritten werden. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen sowie die unterschiedlichen Arbeitspreise nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

**II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 18. Juni 2015 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 18. Juni 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken