

# 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 3. September 2015

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 3. September 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 16. Juli 2015 (BAnz AT 11.09.2015 B1), wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Nintedanib in dem Anwendungsgebiet „Nintedanib (Vargatef®) wird angewendet in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinienchemotherapie“ gemäß dem Beschluss vom 18. Juni 2015 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:**

## **Nintedanib**

Beschluss vom: 3. September 2015

In Kraft getreten am: 3. September 2015

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

### **Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 15. Januar 2015):**

Nintedanib (Ofev<sup>®</sup>) wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung der idiopathischen Lungenfibrose (IPF).

#### **1. Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels**

Nintedanib ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

#### **Ausmaß des Zusatznutzens:**

Geringer Zusatznutzen

**Studienergebnisse<sup>1</sup>:**

Studie	Interventionsgruppe Nintedanib		Kontrollgruppe Placebo		Intervention vs. Kontrolle
	N <sup>1)</sup>	Patienten mit Ereignis bis Woche 52 n (%)	N <sup>1)</sup>	Patienten mit Ereignis bis Woche 52 n (%)	HR [95%-KI] p-Wert <sup>2)</sup>
<b>Mortalität</b>					
Zeit bis zum Tod, unabhängig von der Ursache					
INPULSIS-1	309	13 (4,2)	204	13 (6,4)	0,63 [0,29; 1,36] 0,2880
INPULSIS-2	329	22 (6,7)	219	20 (9,1)	0,74 [0,40; 1,35] 0,2995
<i>Test auf Heterogenität: <math>p = 0,75</math>; <math>I^2 = 0\%</math></i>					
INPULSIS (gepoolt)	638	35 (5,5)	423	33 (7,8)	0,70 [0,43; 1,12] 0,13
Zeit bis zum respiratorisch bedingtem Tod					
INPULSIS-1	309	10 (3,2)	204	10 (4,9)	0,61 [0,25; 1,47] 0,3515
INPULSIS-2	329	14 (4,3)	219	11 (5,0)	0,86 [0,39; 1,90] 0,6654
<i>Test auf Heterogenität: <math>p = 0,57</math>; <math>I^2 = 0\%</math></i>					
INPULSIS (gepoolt)	638	24 (3,8)	423	21 (5,0)	0,74 [0,41; 1,33] 0,31
<sup>1)</sup> Analyse auf Basis des Treated Set					
<sup>2)</sup> p-Wert berechnet mittels Log-Rank Test					
Abkürzungen: HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, N: Gesamtanzahl Treated Set, n: Anzahl der Studienteilnehmer im Treated Set mit Ereignis					

<sup>1</sup> Die Darstellung gepoolter Ergebnisse erfolgt nur wenn der Test auf Heterogenität  $I^2 < 50\%$  ergab. Zur Berechnung des Gesamtschätzers wurde das Random-Effects-Modell gewählt.

Studie	Interventionsgruppe Nintedanib		Kontrollgruppe Placebo		Intervention vs. Kontrolle
	N <sup>1)</sup>	Patienten mit Ereignis bis Woche 52 n (%)	N <sup>1)</sup>	Patienten mit Ereignis bis Woche 52 n (%)	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert <sup>2)</sup>
<b>Morbidität</b>					
Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation <sup>3)</sup>					
INPULSIS-1	309	19 (6,1)	204	11 (5,4)	1,15 [0,54; 2,42] 0,6728
INPULSIS-2	329	12 (3,6)	219	21 (9,6)	0,38 [0,19; 0,77] 0,0050
<i>Test auf Heterogenität: p = 0,03; I<sup>2</sup> = 78 %</i>					
Zeit bis zur ersten adjudizierten akuten Exazerbation <sup>4)</sup>					
INPULSIS-1	309	7 (2,3)	204	8 (3,9)	0,55 [0,20; 1,54] 0,2551
INPULSIS-2	329	5 (1,5)	219	16 (7,3)	0,20 [0,07; 0,56] 0,0020
<i>Test auf Heterogenität: p = 0,17; I<sup>2</sup> = 46 %</i>					
INPULSIS (gepoolt)	638	12 (1,9)	423	24 (5,7)	0,33 [0,12; 0,90] 0,0299
<sup>1)</sup> Analyse auf Basis des Treated Set <sup>2)</sup> p-Wert berechnet mittels Log-Rank Test <sup>3)</sup> Vom Prüfarzt diagnostiziert <sup>4)</sup> Durch das IAC bestätigte oder vermutete akute Exazerbationen Abkürzungen: HR: Hazard Ratio, IAC: Independent Adjudication Committee, KI: Konfidenzintervall, N: Gesamtanzahl Treated Set, n: Anzahl der Studienteilnehmer im Treated Set mit Ereignis					

Studie	Intervention	N <sup>1)</sup>	Baseline	Woche 52	jährliche Abnahme	Effekt
			MW <sup>2)</sup> [ml] (SD)	MW <sup>2)</sup> [ml] (SD)	MWD <sup>3)</sup> [ml] (SE)	MWD <sup>3)</sup> [ml] (SE) [95 %-KI] p-Wert
<b>Morbidität</b>						
Jährliche Abnahme der FVC (Primärer Studienendpunkt)						
INPULSIS-1	Nintedanib	309	2 756,8 (735,12)	2 669,0 (772,04)	114,65 (15,327)	125,26 (24,209) [77,68; 172,84] < 0,0001
	Placebo	204	2 844,5 (820,11)	2 664,4 (834,01)	239,91 (18,709)	
INPULSIS-2	Nintedanib	329	2 672,8 (775,96)	2 637,3 (811,80)	113,59 (15,726)	93,73 (24,907) [44,78; 142,68] 0,0002
	Placebo	219	2 619,0 (787,35)	2 512,5 (821,44)	207,32 (19,309)	
Test auf Heterogenität: $p = 0,36$ ; $I^2 = 0\%$						
INPULSIS (gepoolt)	Nintedanib	638	2 713,5 (757,03)	2 652,6 (792,29)	113,59 (10,984)	109,94 (k.A.) [75,92; 143,97] < 0,0001
	Placebo	423	2 727,7 (810,25)	2 585,1 (829,76)	223,53 (13,448)	
<sup>1)</sup> Analyse auf Basis des Treated Set <sup>2)</sup> Nicht adjustierter Mittelwert <sup>3)</sup> MWD [95 % KI] und p-Wert berechnet mittels Random-Coefficient-Model Abkürzungen: FVC: forcierte Vitalkapazität, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, MWD: Mittelwertdifferenz, N: Gesamtanzahl Treated Set, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler						

Studie	Interventionsgruppe Nintedanib		Kontrollgruppe Placebo		Intervention vs. Kontrolle
	N <sup>1)</sup>	Patienten mit Ereignis bis Woche 52 n (%)	N <sup>1)</sup>	Patienten mit Ereignis bis Woche 52 n (%)	RR [95%-KI] p-Wert
<b>Lebensqualität</b>					
SGRQ-(≤ -4 Punkte)-Responder					
INPULSIS-1	309	63 (20,4)	204	49 (24,0)	0,85 [0,61; 1,18] 0,4298
INPULSIS-2	329	83 (25,2)	219	37 (16,9)	1,49 [1,05; 2,11] 0,0218
Test auf Heterogenität: $p = 0,02$ ; $I^2 = 81\%$					
<sup>1)</sup> Analyse auf Basis des Treated Set Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall, N: Gesamtanzahl Treated Set, n: Anzahl der Studienteilnehmer im Treated Set mit Ereignis, RR: Risk Ratio, SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire					

Studie	Intervention	Baseline		Woche 52		Veränderung		Effekt MWD <sup>3)</sup> (SE) [95 %-KI] p-Wert
		N <sup>1)</sup>	MW <sup>2)</sup> (SD)	N <sup>1)</sup>	MW <sup>2)</sup> (SD)	N <sup>1)</sup>	MW <sup>2)</sup> (SD)	
<b>Lebensqualität</b>								
Veränderung SGRQ-Gesamtscore (Punkte)								
INPULSIS-1	Nintedanib	298	39,55 (17,628)	240	42,67 (20,187)	289	4,34 (0,799)	-0,05 (1,248) [-2,50; 2,40] 0,9657
	Placebo	202	39,79 (18,478)	163	42,36 (21,391)	200	4,39 (0,960)	
INPULSIS-2	Nintedanib	326	39,46 (20,471)	267	40,33 (21,977)	320	2,80 (0,730)	-2,69 (1,154) [-4,95; -0,43] 0,0197
	Placebo	217	39,39 (18,647)	179	42,24 (21,113)	213	5,48 (0,891)	
Test auf Heterogenität: $p = 0,12$ ; $I^2 = 58\%$								
Veränderung SGRQ-I-Gesamtscore (Punkte)								
Der SGRQ-I Gesamtscore wurde mittels einer Transformationsgleichung aus den Daten des SGRQ berechnet. Die Validität des transformierten SGRQ-I Scores ist unklar, weshalb der Endpunkt <i>Veränderung SGRQ-I-Gesamtscore</i> nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen wird.								
Veränderung SOBQ-Gesamtscore (Punkte)								
Keine statistisch signifikanten Ergebnisse in INPULSIS-1, INPULSIS-2 und INPULSIS (gepoolt)								
Veränderung CASA-Q Husten-Symptom (Punkte)								
Keine statistisch signifikanten Ergebnisse in INPULSIS-1, INPULSIS-2 und INPULSIS (gepoolt)								
Veränderung CASA-Q Husten-Impact (Punkte)								
Keine statistisch signifikanten Ergebnisse in INPULSIS-1, INPULSIS-2 und INPULSIS (gepoolt)								
<sup>1)</sup> Analyse auf Basis des Treated Set <sup>2)</sup> nicht adjustierte Mittelwerte <sup>3)</sup> MWD [95 %-KI] und p-Wert berechnet mittels MMRM Abkürzungen: CASA-Q: Cough and Sputum Assessment Questionnaire, IPF: Idiopathische Lungenfibrose, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, MWD: Mittelwertdifferenz, N: Gesamtanzahl Treated Set, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler, SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire, SGRQ-I: SGRQ IPF spezifische Version, SOBQ: Shortness of Breath Questionnaire								

Studie	Interventionsgruppe Nintedanib		Kontrollgruppe Placebo		Intervention vs. Kontrolle RR [95 %-KI] p-Wert
	N <sup>1)</sup>	Patienten mit Ereignis bis Woche 52 n (%)	N <sup>1)</sup>	Patienten mit Ereignis bis Woche 52 n (%)	
<b>Lebensqualität</b>					
Patient's Global Impression of Change (PGI-C)					
INPULSIS-1	309	188 (60,8)	204	112 (54,9)	1,11 [0,95; 1,29] 0,18
INPULSIS-2	329	203 (61,7)	219	118 (53,9)	1,15 [0,99; 1,33] 0,07
Test auf Heterogenität: $p = 0,76$ ; $I^2 = 0\%$					
INPULSIS (gepoolt)	638	391 (61,3)	423	230 (54,4)	1,13 [1,01; 1,25] 0,03
<sup>1)</sup> Analyse auf Basis des Treated Set					

Studie	Interventionsgruppe Nintedanib		Kontrollgruppe Placebo		Intervention vs. Kontrolle
	N <sup>1)</sup>	Patienten mit Ereignis bis Woche 52 n (%)	N <sup>1)</sup>	Patienten mit Ereignis bis Woche 52 n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert
Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall, N: Gesamtanzahl Treated Set, n: Anzahl der Studienteilnehmer im Treated Set mit Ereignis, RR: Risk Ratio					

	Interventionsgruppe Nintedanib		Kontrollgruppe Placebo		Intervention vs. Kontrolle
	N <sup>1)</sup>	n (%)	N <sup>1)</sup>	n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert
<b>Nebenwirkungen INPULSIS-1</b>					
UE allgemein					
UEs gesamt	309	298 (96,4)	204	181 (88,7)	1,09 (1,03; 1,15) < 0,001
UEs CTCAE-Grad ≥ 3	309	81 (26,2)	204	37 (18,1)	1,15 [0,87; 1,53] k.A.
SUEs gesamt	309	96 (31,1)	204	55 (27,0)	1,45 [1,02; 2,04] 0,318
permanente Dosis- reduktion aufgrund von UEs	309	52 (16,8)	204	2 (1,0)	17,17 [4,23; 69,69] k.A.
Therapieabbruch aufgrund von UEs	309	65 (21,0)	204	22 (10,8)	1,95 [1,24; 3,06] 0,002
Tod aufgrund von UEs	309	12 (3,9)	204	10 (4,9)	0,79 [0,35; 1,80] 0,577
UE von besonderem Interesse (a priori)					
Diarrhoe	309	190 (61,5)	204	38 (18,6)	3,30 [2,45; 4,46] < 0,001
Übelkeit	309	70 (22,7)	204	12 (5,9)	3,85 [2,14; 6,92] < 0,001
Erbrechen	309	40 (12,9)	204	4 (2,0)	6,60 [2,40; 18,17] < 0,001
Appetitlosigkeit	309	26 (8,4)	204	14 (6,9)	1,23 [0,66; 2,29] 0,521
Gewichtsverlust	309	25 (8,1)	204	13 (6,4)	1,27 [0,67; 2,42] 0,467
<sup>1)</sup> Analyse auf Basis des Treated Set Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, k.A. Keine Angabe, N: Gesamtanzahl Treated Set, n: Anzahl der Studienteilnehmer im Treated Set mit Ereignis, RR: Risk Ratio, (S)UEs: (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse					

	Interventionsgruppe Nintedanib		Kontrollgruppe Placebo		Intervention vs. Kontrolle
	N <sup>1)</sup>	n (%)	N <sup>1)</sup>	n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert
<b>Nebenwirkungen INPULSIS-2</b>					
<b>UE allgemein</b>					
UEs gesamt	329	311 (94,5)	219	198 (90,4)	1,05 [0,99; 1,10] 0,066
UEs CTCAE-Grad ≥ 3	329	93 (28,3)	219	62 (28,3)	0,91 [0,70; 1,17] k.A.
SUEs gesamt	329	98 (29,8)	219	72 (32,9)	1,00 [0,76; 1,31] 0,444
permanente Dosis- reduktion aufgrund von UEs	329	49 (14,9)	219	0 (0,0)	66,00 [4,09; 1064,43] k.A.
Therapieabbruch aufgrund von UEs	329	58 (17,6)	219	33 (15,1)	1,17 [0,79; 1,73] 0,430
Tod aufgrund von UEs	329	25 (7,6)	219	21 (9,6)	0,79 [0,46; 1,38] 0,411
<b>UE von besonderem Interesse (a priori)</b>					
Diarrhoe	329	208 (63,2)	219	40 (18,3)	3,46 [2,58; 4,64] < 0,001
Übelkeit	329	86 (26,1)	219	16 (7,3)	3,58 [2,16; 5,93] < 0,001
Erbrechen	329	34 (10,3)	219	7 (3,2)	3,23 [1,46; 7,16] 0,002
Appetitlosigkeit	329	42 (12,8)	219	10 (4,6)	2,80 [1,43; 5,45] 0,001
Gewichtsverlust	329	37 (11,2)	219	2 (0,9)	12,31 [3,00; 50,57] < 0,001
<sup>1)</sup> Analyse auf Basis des Treated Set Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, k.A. Keine Angabe, N: Gesamtanzahl Treated Set, n: Anzahl der Studienteilnehmer im Treated Set mit Ereignis, RR: Risk Ratio, (S)UEs: (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse					



	Interventionsgruppe Nintedanib		Kontrollgruppe Placebo		Intervention vs. Kontrolle
	N <sup>1)</sup>	n (%)	N <sup>1)</sup>	n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert
<b>Nebenwirkungen INPULSIS (gepoolt)</b>					
UE allgemein					
UEs gesamt <i>Test auf Heterogenität:</i> $p = 0,30; I^2 = 7 \%$	638	609 (95,5)	423	379 (89,6)	1,06 [1,03; 1,11] 0,001
UEs CTCAE-Grad $\geq 3$ <i>Test auf Heterogenität:</i> $p = 0,21; I^2 = 36 \%$	638	k.A.	423	k.A.	1,01 [0,80; 1,28] 0,91
SUEs gesamt <i>Test auf Heterogenität:</i> $p = 0,10; I^2 = 63 \%$					
permanenten Dosis- reduktion aufgrund von UEs <i>Test auf Heterogenität:</i> $p = 0,37; I^2 = 0 \%$	638	101 (15,8)	423	2 (0,005)	22,55 [6,45; 78,80] <0,001
Therapieabbruch aufgrund von UEs <i>Test auf Heterogenität:</i> $p = 0,09; I^2 = 65 \%$					
Tod aufgrund von UEs <i>Test auf Heterogenität:</i> $p = 1,00; I^2 = 0 \%$	638	37 (5,8)	423	31 (7,3)	0,79 [0,50; 1,25] 0,32
UE von besonderem Interesse (a priori)					
Diarrhoe <i>Test auf Heterogenität:</i> $p = 0,82; I^2 = 0 \%$	638	398 (62,4)	423	78 (18,4)	3,38 [2,74; 4,17] <0,001
Übelkeit <i>Test auf Heterogenität:</i> $p = 0,85; I^2 = 0 \%$	638	156 (24,5)	423	28 (6,6)	3,69 [2,52; 5,41] <0,001
Erbrechen <i>Test auf Heterogenität:</i> $p = 0,27; I^2 = 17 \%$	638	74 (11,6)	423	11 (2,6)	4,31 [2,15; 8,61] <0,001
Appetitlosigkeit <i>Test auf Heterogenität:</i> $p = 0,08; I^2 = 68 \%$					
Gewichtsverlust <i>Test auf Heterogenität:</i> $p = 0,002; I^2 = 90 \%$					
<sup>1)</sup> Analyse auf Basis des Treated Set Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, k.A. Keine Angabe, N: Gesamtanzahl Treated Set, n: Anzahl der Studienteilnehmer im Treated Set mit Ereignis, RR: Risk Ratio, (S)UEs: (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse					

	Interventionsgruppe Nintedanib		Kontrollgruppe Placebo		Intervention vs. Kontrolle
	N <sup>1)</sup>	n (%)	N <sup>1)</sup>	n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert
<b>Nebenwirkungen INPULSIS-1</b>					
UE von besonderem Interesse (zusätzlich, laut Angaben im Dossier)					
Gastrointestinale Perforationen	309	k.A.	204	k.A.	k.A.
Leberenzymerrhöhung (AST, ALT) $\geq 3x U^2$	309	k.A.	204	k.A.	k.A.
Bilirubinerhöhung $\geq 1,5x$ ULN	309	k.A.	204	k.A.	k.A.
ALKP-Erhöhung $\geq 1,5x$ ULN	309	k.A.	204	k.A.	k.A.
Unerwünschte kardiale Ereignisse	309	30 (9,7)	204	19 (9,3)	1,04 [0,60; 1,80] 0,882
<i>Schwerwiegende unerwünschte kardiale Ereignisse</i>	309	14 (4,5)	204	11 (5,4)	0,84 [0,39; 1,81] 0,657
<i>Tödliche kardiale Ereignisse</i>	309	1 (0,3)	204	2 (1,0)	0,33 [0,03; 3,62] 0,340
<i>Myokardinfarkt/akuter Myokardinfarkt</i>	309	5 (1,6)	204	1 (0,5)	3,30 [0,39; 28,05] 0,2449
Arterielle thrombo-embolische Ereignisse	309	8 (2,6)	204	1 (0,5)	5,28 [0,67; 41,91] 0,0764
Bronchitis	309	36 (11,7)	204	28 (13,7)	0,85 [0,54; 1,35] 0,486
Nasopharyngitis	309	39 (12,6)	204	34 (16,7)	0,76 [0,50; 1,16] 0,199
Unerwünschte Blutungsereignisse	309	29 (9,4)	204	17 (8,3)	1,13 [0,64; 2,00] 0,6832
<sup>1)</sup> Analyse auf Basis des Treated Set <sup>2)</sup> Laut Fachinformation wird bei einer Transaminaseerhöhung (AST, ALT) von $> 3xULN$ eine Dosisreduktion oder Unterbrechung der Therapie mit Nintedanib empfohlen Abkürzungen: k.A. Keine Angabe, N: Gesamtanzahl Treated Set, n: Anzahl der Studienteilnehmer im Treated Set mit Ereignis, RR: Risk Ratio, ULN: Upper Limit of Normal (oberer Normgrenzwert)					

	Interventionsgruppe Nintedanib		Kontrollgruppe Placebo		Intervention vs. Kontrolle
	N <sup>1)</sup>	n (%)	N <sup>1)</sup>	n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert
<b>Nebenwirkungen INPULSIS-2</b>					
UE von besonderem Interesse (zusätzlich, laut Angaben im Dossier)					
Gastrointestinale Perforationen	329	k.A.	219	k.A.	k.A.
Leberenzymerrhöhung (AST, ALT) $\geq 3x U^2$	329	k.A.	219	k.A.	k.A.
Bilirubinerhöhung $\geq 1,5x$ ULN	329	k.A.	219	k.A.	k.A.
ALKP-Erhöhung $\geq 1,5x$ ULN	329	k.A.	219	k.A.	k.A.
Unerwünschte kardiale Ereignisse	329	34 (10,3)	219	26 (11,9)	0,87 [0,54; 1,41] 0,572
<i>Schwerwiegende unerwünschte kardiale Ereignisse</i>	329	18 (5,5)	219	12 (5,5)	1,00 [0,49; 2,03] 0,997
<i>Tödliche kardiale Ereignisse</i>	329	2 (0,6)	219	4 (1,8)	0,33 [0,06; 1,80] 0,179
<i>Myokardinfarkt/akuter Myokardinfarkt</i>	329	5 (1,5)	219	1 (0,5)	3,33 [0,39; 28,29] 0,2414
Arterielle thrombo-embolische Ereignisse	329	8 (2,4)	219	2 (0,9)	2,66 [0,57; 12,42] 0,1933
Bronchitis	329	31 (9,4)	219	17 (7,8)	1,21 [0,69; 2,14] 0,501
Nasopharyngitis	329	48 (14,6)	219	34 (15,5)	0,94 [0,63; 1,41] 0,764
Unerwünschte Blutungsereignisse	329	37 (11,2)	219	16 (7,3)	1,54 [0,88; 2,70] 0,1264
<sup>1)</sup> Analyse auf Basis des Treated Set <sup>2)</sup> Laut Fachinformation wird bei einer Transaminaseerhöhung (AST, ALT) von $> 3xULN$ eine Dosisreduktion oder Unterbrechung der Therapie mit Nintedanib empfohlen Abkürzungen: k.A. Keine Angabe, N: Gesamtanzahl Treated Set, n: Anzahl der Studienteilnehmer im Treated Set mit Ereignis, RR: Risk Ratio, ULN: Upper Limit of Normal (oberer Normgrenzwert)					

	Interventionsgruppe Nintedanib		Kontrollgruppe Placebo		Intervention vs. Kontrolle
	N <sup>1)</sup>	n (%)	N <sup>1)</sup>	n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert
<b>Nebenwirkungen INPULSIS (gepoolt)</b>					
UE von besonderem Interesse (zusätzlich, laut Angaben im Dossier)					
Gastrointestinale Perforationen <i>Test auf Heterogenität:</i> <i>n.b.</i>	638	2 (0,3)	423	0 (0)	n.b.
Leberenzymerrhöhung (AST, ALT) $\geq 3x U^2$ <i>Test auf Heterogenität:</i> <i>n.b.</i>	638	32 (5,0)	423	3 (0,7)	n.b. <i>Odds Ratio:</i> 7,39 [2,25; 24,3] < 0,001
Bilirubinerhöhung $\geq 1,5x$ ULN <i>Test auf Heterogenität:</i> <i>n.b.</i>	638	15 (2,4)	423	3 (0,7)	n.b. <i>Odds Ratio:</i> 3,37 [0,97; 11,7] 0,043
ALKP-Erhöhung $\geq 1,5x$ ULN <i>Test auf Heterogenität:</i> <i>n.b.</i>	638	37 (5,8)	423	4 (0,9)	n.b. <i>Odds Ratio:</i> 6,45 [2,28; 18,2] < 0,001
Unerwünschte kardiale Ereignisse <i>Test auf Heterogenität:</i> <i>p = 0,63; I<sup>2</sup> = 0 %</i>	638	64 (10,0)	423	45 (10,6)	0,94 [0,66; 1,35] 0,74
Schwerwiegende unerwünschte kardiale Ereignisse <i>Test auf Heterogenität:</i> <i>p = 0,75; I<sup>2</sup> = 0 %</i>	638	32 (5,0)	423	23 (5,4)	0,92 [0,55; 1,55] 0,76
Tödliche kardiale Ereignisse <i>Test auf Heterogenität:</i> <i>p = 1,00; I<sup>2</sup> = 0 %</i>	638	3 (0,5)	423	6 (1,4)	0,33 [0,08; 1,32] 0,12
Myokardinfarkt/akuter Myokardinfarkt <i>Test auf Heterogenität:</i> <i>p = 1,00; I<sup>2</sup> = 0 %</i>	638	10 (1,6)	423	2 (0,5)	3,31 [0,73; 15,05] 0,12
Arterielle thrombo- embolische Ereignisse <i>Test auf Heterogenität:</i> <i>p = 0,60; I<sup>2</sup> = 0 %</i>	638	16 (2,5)	423	3 (0,7)	3,40 [0,99; 11,69] 0,05
Bronchitis <i>Test auf Heterogenität:</i> <i>p = 0,34; I<sup>2</sup> = 0 %</i>	638	67 (10,5)	423	45 (10,6)	0,98 [0,68; 1,40] 0,91
Nasopharyngitis <i>Test auf Heterogenität:</i> <i>p = 0,47; I<sup>2</sup> = 0 %</i>	638	87 (13,6)	423	68 (16,1)	0,85 [0,63; 1,14] 0,27
Unerwünschte Blutungsereignisse <i>Test auf Heterogenität:</i>	638	66 (10,3)	423	33 (7,8)	1,32 [0,88; 1,97] 0,17

	Interventionsgruppe Nintedanib		Kontrollgruppe Placebo		Intervention vs. Kontrolle
	N <sup>1)</sup>	n (%)	N <sup>1)</sup>	n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert
<b>Nebenwirkungen INPULSIS (gepoolt)</b>					
$p = 0,44; \bar{r} = 0 \%$					
<sup>1)</sup> Analyse auf Basis des Treated Set <sup>2)</sup> Laut Fachinformation wird bei einer Transaminaseerhöhung (AST, ALT) von > 3xULN eine Dosisreduktion oder Unterbrechung der Therapie mit Nintedanib empfohlen Abkürzungen: N: Gesamtanzahl Treated Set, n: Anzahl der Studienteilnehmer im Treated Set mit Ereignis, n.b.: nicht berechenbar, RR: Risk Ratio, ULN: Upper Limit of Normal (oberer Normgrenzwert)					

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

Zielpopulation: 7 550 (2 080 bis 19 700) 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 Ofev<sup>®</sup> (Wirkstoff: Nintedanib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 29. Juli 2015):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003821/WC500182474.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003821/WC500182474.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Nintedanib darf nur durch in der Therapie von Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose (IPF) erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Pneumologie oder Fachärzte für Lungenheilkunde erfolgen.

## 4. Therapiekosten

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Nintedanib	150 mg 2x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung <sup>2)</sup>	Jahresdurchschnittsverbrauch
Zu bewertendes Arzneimittel			
Nintedanib	150 mg	60 Tabletten	730 Tabletten

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung <sup>2)</sup>	Jahresdurchschnittsverbrauch
2) Jeweils größte Packung			

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Nintedanib	3 646,78 €	3 437,32 € [1,77 € <sup>3)</sup> ; 207,69 € <sup>4)</sup> ]
Stand Lauer-Taxe: 1. August 2015		
<sup>3)</sup> Rabatt nach § 130 SGB V		
<sup>4)</sup> Rabatt nach § 130a SGB V		

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Nintedanib	41 820,73 €

**II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 3. September 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 3. September 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken