

# Beschluss

## **des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):**

### **Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Nintedanib (Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze)**

Vom 17. Oktober 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 17. Oktober 2019 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 17. Oktober 2019 (BAnz AT 20.11.2019 B2), wie folgt zu ändern:

#### **I. Die Anlage XII wird wie folgt geändert:**

1. Die Angaben zu Nintedanib in der Fassung des Beschlusses vom 3. September 2015 (BAnz AT 07.10.2015 B2) werden aufgehoben.
2. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Nintedanib wie folgt ergänzt:

## **Nintedanib**

Beschluss vom: 17. Oktober 2019  
In Kraft getreten am: 17. Oktober 2019  
BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

### **Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 15.01.2015):**

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

<b>1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b>
--

#### Erwachsene Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose

##### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Pirfenidon (nur für Patientinnen oder Patienten mit leichter bis mittelschwerer idiopathischer Lungenfibrose entsprechend der Zulassung)  
oder Best-Supportive-Care

Als Best-Supportive-Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, Patienten-individuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

##### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Nintedanib gegenüber Best-Supportive-Care:**

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

## Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>1</sup>

### Erwachsene Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose

Studien INPULSIS-1, INPULSIS-2, 1199.187, TOMORROW (RCTs; Nintedanib<sup>2</sup> + BSC vs. Placebo + BSC)

Endpunkt- kategorie Endpunkt Studie	Nintedanib + BSC		Placebo + BSC		Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC HR [95 %-KI] <sup>b)</sup> ; p-Wert <sup>c)</sup>
	N <sup>a)</sup>	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI]; Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N <sup>a)</sup>	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI]; Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>Mortalität</b>					
Gesamtüberleben					
INPULSIS-1	309	k. A.; 13 (4,2)	204	k. A.; 13 (6,4)	0,63 [0,29; 1,36]; 0,288
INPULSIS-2	329	k. A.; 22 (6,7)	219	k. A.; 20 (9,1)	0,74 [0,40; 1,35]; 0,300
1199.187	56	k. A.; 1 (1,8)	57	k. A.; 4 (7,0)	0,15 [0,02; 1,39]; 0,194
TOMORROW	86	k. A.; 7 (8,1)	87	k. A.; 9 (10,3)	0,73 [0,27; 1,98]; 0,538
Gesamt					0,66 [0,37; 1,17]; 0,103
<b>Morbidität</b>					
Adjudizierte akute Exazerbationen					
INPULSIS-1	309	k. A.; 7 (2,3)	204	k. A.; 8 (3,9)	0,55 [0,20; 1,54]; 0,302
INPULSIS-2	329	k. A.; 5 (1,5)	219	k. A.; 16 (7,3)	0,20 [0,07; 0,56]; 0,001
1199.187	56	k. A.; 1 (1,8)	57	k. A.; 2 (3,5)	0,39 [0,03; 4,91]; 0,576
TOMORROW <sup>d)</sup>	86	k. A.; 2 (2,3)	87	k. A.; 12 (13,8)	0,16 [0,04; 0,71]; 0,016
Gesamt					0,29 [0,11; 0,77]; 0,028 <sup>e)</sup>
Notwendigkeit der Versorgung mit Sauerstoff					
INPULSIS-1			Endpunkt nicht erhoben		
INPULSIS-2			Endpunkt nicht erhoben		
1199.187			Endpunkt nicht erhoben		
TOMORROW	86	k. A.; 2 (2,3)	87	k. A.; 3 (3,4)	0,66 [0,11; 4,00]; 0,652

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A19-36) sofern nicht anders indiziert.

<sup>2</sup> Dosierung 2x 150 mg/ Tag

Endpunkt- kategorie Endpunkt Studie	Nintedanib + BSC		Placebo + BSC		Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC RR [95 %-KI]; p-Wert
	N <sup>a)</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N <sup>a)</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>Morbidität</b>					
Veränderung des respiratorischen Zustands (PGI-C) <sup>†)</sup>					
INPULSIS-1	309	188 (60,84)	204	112 (54,90)	1,11 [0,95; 1,29] <sup>9)</sup>
INPULSIS-2	329	203 (61,70)	219	118 (53,88)	1,15 [0,99; 1,33] <sup>9)</sup>
1199.187	Endpunkt nicht erhoben				
TOMORROW	Endpunkt nicht erhoben				
Gesamt	1,13 [1,01; 1,25]; 0,028 <sup>h)</sup>				

Endpunkt kategorie Endpunkt Studie	Nintedanib + BSC				Placebo + BSC				Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC MWD (SE) [95 %-KI]; p-Wert
	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	Jährl. Ab- nahme MW (SE)	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	Jährl. Ab- nahme MW (SE)	
<b>Morbidität</b>									
Jährliche Abnahme der forcierten Vitalkapazität (FVC) [ml] <sup>3</sup> (ergänzend dargestellt)									
INPULSIS 1	309	2756,8 (735,12)	2669 (772,04)	114,65 (15,33)	204	2844,5 (820,11)	2669,0 (772,04)	239,91 (18,71)	125,26 (24,21) [77,68; 172,84]; <0,0001
INPULSIS 2	329	2672,8 (775,96)	2637,3 (811,80)	113,59 (15,73)	219	2619,0 (787,35)	2512,5 (821,44)	207,32 (19,31)	93,73 (24,91) [44,78; 142,68]; 0,0002
1199.187	56	2996,81 (831,25)	k. A.	-9,35 (58,50)	57	2921,26 (833,91)	k. A.	185,72 (57,36)	195,07 (82,26) [31,87; 358,26] 0,0196
Gesamt									112,42 (16,998) [79,06; 145,77]; <0,0001

<sup>3</sup> Daten aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers. Die Studie TOMORROW wird vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier nicht für die Ableitung des Zusatznutzens eingeschlossen. Demzufolge liegen für die FVC Abnahme in der Studie TOMORROW keine Daten vor.

Endpunkt-kategorie Endpunkt Studie	Nintedanib + BSC			Placebo + BSC			Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC
	N <sup>i)</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SE)	N <sup>i)</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert Hedges'g [95 %-KI]
<b>Morbidität</b>							
Belastbarkeit (6 Minuten Gehetest, [m]) <sup>l)</sup>							
INPUTSIS-1	Endpunkt nicht erhoben						
INPUTSIS-2	Endpunkt nicht erhoben						
1199.187	55	345,46 (140,71)	4,93 (11,43) <sup>k)</sup>	52	347,69 (146,26)	-13,01 (11,49) <sup>k)</sup>	17,93 [-14,26; 50,12]; 0,272 <sup>k)</sup>
TOMORROW	63	437,0 (13,69) <sup>l)</sup>	-29,35 (12,96) <sup>m)</sup>	69	411,1 (15,90) <sup>l)</sup>	-35,67 (12,73) <sup>m)</sup>	6,32 [-27,08; 39,72]; 0,710 <sup>m)</sup>
Gesamt							- <sup>n)</sup>
Husten (CASA-Q) <sup>o)</sup>							
Hustensymptome							
INPUTSIS-1	302 <sup>p)</sup>	58,63 (23,59)	-0,76 (1,14) <sup>k)</sup>	202 <sup>p)</sup>	56,29 (22,86)	-0,52 (1,40) <sup>k)</sup>	-0,24 [-3,78; 3,30]; 0,894 <sup>k)</sup>
INPUTSIS-2	323 <sup>p)</sup>	61,60 (23,89)	-0,33 (1,09) <sup>k)</sup>	215 <sup>p)</sup>	62,52 (21,42)	-2,38 (1,33) <sup>k)</sup>	2,05 [-1,31; 5,41]; 0,233 <sup>k)</sup>
1199.187	Endpunkt nicht erhoben						
TOMORROW	Endpunkt nicht erhoben						
Gesamt							0,95 [-1,49; 3,38]; 0,445 <sup>q)</sup>
Hustenbelastung							
INPUTSIS-1	302 <sup>p)</sup>	74,22 (22,84)	-2,36 (1,01) <sup>k)</sup>	202 <sup>p)</sup>	74,18 (22,34)	-4,00 (1,24) <sup>k)</sup>	1,64 [-1,49; 4,77]; 0,304 <sup>k)</sup>
INPUTSIS-2	322 <sup>p)</sup>	75,55 (24,12)	-2,58 (0,99) <sup>k)</sup>	215 <sup>p)</sup>	77,04 (21,88)	-4,39 (1,21) <sup>k)</sup>	1,81 [-1,26; 4,88]; 0,248 <sup>k)</sup>
1199.187	Endpunkt nicht erhoben						
TOMORROW	Endpunkt nicht erhoben						
Gesamt							1,73 [-0,46; 3,92]; 0,121 <sup>q)</sup>
Dyspnoe (SOBQ) <sup>n)</sup>							
INPUTSIS-1	267	32,58 (22,98)	6,73 (1,11) <sup>k)</sup>	178	32,24 (23,35)	7,61 (1,38) <sup>k)</sup>	-0,88 [-4,35; 2,60]; 0,620 <sup>k)</sup>
INPUTSIS-2	302	33,10 (25,70)	6,69 (1,07) <sup>k)</sup>	204	33,53 (24,08)	9,07 (1,30) <sup>k)</sup>	-2,38 [-5,68; 0,93]; 0,159 <sup>k)</sup>
1199.187	53	25,39 (19,89)	3,42 (2,07) <sup>k)</sup>	50	42,25 (24,55)	-2,48 (2,10) <sup>k)</sup>	5,90 [-0,15; 11,95]; 0,056 <sup>k)</sup>
TOMORROW	Endpunkt nicht erhoben						
Gesamt							- <sup>n)</sup>
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) <sup>s)</sup>							
INPUTSIS-1	293 <sup>p)</sup>	66,71 (17,42)	-2,95 (0,94) <sup>k)</sup>	197 <sup>p)</sup>	68,02 (16,34)	-6,04 (1,17) <sup>k)</sup>	3,09 [0,14; 6,03]; 0,040 <sup>k)</sup>
INPUTSIS-2	312 <sup>p)</sup>	69,77 (18,85)	-2,50 (0,91) <sup>k)</sup>	211 <sup>p)</sup>	67,75 (16,47)	-6,90 (1,11) <sup>k)</sup>	4,39 [1,59; 7,20]; 0,002 <sup>k)</sup>
1199.187	Endpunkt nicht erhoben						

Endpunkt- kategorie Endpunkt Studie	Nintedanib + BSC			Placebo + BSC			Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC
	N <sup>i)</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SE)	N <sup>i)</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert Hedges'g [95 %-KI]
TOMORROW	Endpunkt nicht erhoben						
Gesamt							3,81 [1,78; 5,85]; < 0,001 <sup>q)</sup> 0,25 [0,12; 0,39] <sup>f)</sup>

Endpunkt- kategorie Endpunkt Studie	Nintedanib + BSC			Placebo + BSC			Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC
	N <sup>a)</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SE)	N <sup>a)</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert Hedges'g [95 %-KI]
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>							
SGRQ Gesamtscore <sup>u)</sup> (ergänzend dargestellt)							
INPULSIS-1	289	39,55 (17,63)	4,34 (0,80) <sup>k)</sup>	200	39,79 (18,48)	4,39 (0,96) <sup>k)</sup>	-0,05 [-2,50; 2,40]; 0,966 <sup>k)</sup>
INPULSIS-2	320	39,46 (20,47)	2,80 (0,73) <sup>k)</sup>	213	39,39 (18,65)	5,48 (0,89) <sup>k)</sup>	-2,69 [-4,95; -0,43]; 0,020 <sup>k)</sup> -0,21 [-0,38; -0,03] <sup>t)</sup>
1199.187	55	35,75 (17,49)	-2,44 (1,54) <sup>k)</sup>	53	44,39 (18,49)	-2,75 (1,55) <sup>k)</sup>	0,31 [-4,10; 4,72]; 0,889 <sup>k)</sup>
TOMORROW	75	40,2 (2,09) <sup>l)</sup>	-0,66 (1,71) <sup>m)</sup>	79	41,8 (2,03) <sup>l)</sup>	5,46 (1,73) <sup>m)</sup>	-6,12 [-10,57; -1,67]; 0,007 <sup>m)</sup> -0,43 [-0,75; -0,11] <sup>j)</sup>
Gesamt							- <sup>n)</sup>

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Nintedanib + BSC		Placebo + BSC		Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC
	N <sup>a)</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N <sup>a)</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
SGRQ-Responder (Verringerung um ≥ 4 Punkte) <sup>4)</sup>					
INPULSIS-1 (52 Wochen)	309	63 (20,39)	204	49 (24,02)	0,85 [0,61; 1,18]; 0,351
INPULSIS-2 (52 Wochen)	329	83 (25,23)	219	37 (16,89)	1,49 [1,05; 2,11]; 0,022
1199.187 (24 Wochen)	56	14 (25,00)	57	22 (38,60)	0,65 [0,37; 1,13]; 0,132
TOMORROW (52 Wochen)	86	25 (29,1)	87	14 (16,1)	1,81 [1,01; 3,23]; 0,048
Gesamt					Heterogenität:

<sup>4)</sup> Daten aus dem Addendum des IQWiG (A19-64) sofern nicht anders indiziert.

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Nintedanib + BSC		Placebo + BSC		Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC RR [95 %-KI]; p-Wert
	N <sup>a)</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N <sup>a)</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
					Q=11,62; p-Wert=0,009; I <sup>2</sup> =74,20%

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Nintedanib + BSC		Placebo + BSC		Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>w)</sup>
	N <sup>v)</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>Nebenwirkungen</b>					
UEs (ergänzend dargestellt)					
INPULSIS-1	309	298 (96,4)	204	181 (88,7)	–
INPULSIS-2	329	311 (94,5)	219	198 (90,4)	–
1199.187	56	55 (98,2)	57	52 (91,2)	–
TOMORROW	85	80 (94,1)	85	77 (90,6)	–
SUEs					
INPULSIS-1	309	96 (31,1)	204	55 (27,0)	1,15 [0,87; 1,53]; 0,318
INPULSIS-2	329	98 (29,8)	219	72 (32,9)	0,91 [0,70; 1,17]; 0,444
1199.187	56	8 (14,3)	57	9 (15,8)	0,90 [0,38; 2,18]; 0,823
TOMORROW	85	23 (27,1)	85	26 (30,6)	0,88 [0,55; 1,42]; 0,682 <sup>x)</sup>
Gesamt					0,99 [0,79; 1,23]; 0,866 <sup>e)</sup>
Abbruch wegen UEs					
INPULSIS-1	309	65 (21,0)	204	22 (10,8)	1,95 [1,24; 3,06]; 0,002
INPULSIS-2	329	58 (17,6)	219	33 (15,1)	1,17 [0,79; 1,73]; 0,430
1199.187	56	8 (14,3)	57	3 (5,3)	2,71 [0,76; 9,71]; 0,106
TOMORROW	85	26 (30,6)	85	22 (25,9)	1,18 [0,73; 1,91]; 0,532 <sup>x)</sup>
Gesamt					1,44 [0,86; 2,40]; 0,109 <sup>e)</sup>

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Nintedanib + BSC		Placebo + BSC		Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC
	N <sup>v)</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>w)</sup>
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)					
INPULSIS-1	309	235 (76,1)	204	71 (34,8)	2,19 [1,79; 2,66]; < 0,001 <sup>x)</sup>
INPULSIS-2	329	253 (76,9)	219	97 (44,3)	1,74 [1,48; 2,04]; < 0,001 <sup>x)</sup>
1199.187	56	48 (85,7)	57	30 (52,6)	1,63 [1,25; 2,13]; < 0,001 <sup>x)</sup>
TOMORROW	85	63 (74,1)	85	27 (31,8)	2,33 [1,67; 3,26]; < 0,001 <sup>x)</sup>
Gesamt					1,92 [1,48; 2,49]; 0,004 <sup>e)</sup>
darin enthalten:					
Diarrhö (PT)					
INPULSIS-1	309	190 (61,5)	204	38 (18,6)	3,30 [2,45; 4,46]; < 0,001
INPULSIS-2	329	208 (63,2)	219	40 (18,3)	3,46 [2,58; 4,64]; < 0,001
1199.187	56	40 (71,4)	57	21 (36,8)	1,94 [1,33; 2,83]; < 0,001
TOMORROW	85	47 (55,3)	85	13 (15,3)	3,62 [2,12; 6,18]; < 0,001 <sup>x)</sup>
Gesamt					2,99 [1,90; 4,70]; 0,005 <sup>e)</sup>
Übelkeit (PT)					
INPULSIS-1	309	70 (22,7)	204	12 (5,9)	3,85 [2,14; 6,92]; < 0,001
INPULSIS-2	329	86 (26,1)	219	16 (7,3)	3,58 [2,16; 5,93]; < 0,001
Studie 1199.187	56	16 (28,6)	57	13 (22,8)	1,25 [0,67; 2,36]; 0,483
TOMORROW	85	20 (23,5)	85	8 (9,4)	2,50 [1,17; 5,36]; 0,014 <sup>x)</sup>
Gesamt					Heterogenität <sup>y)</sup> : Q = 8,57; p-Wert = 0,036; I <sup>2</sup> : 65,0 %
Erbrechen (PT)					
INPULSIS-1	309	40 (12,9)	204	4 (2,0)	6,60 [2,40; 18,2]; < 0,001
INPULSIS-2	329	34 (10,3)	219	7 (3,2)	3,23 [1,46; 7,16]; 0,002
Studie 1199.187	56	9 (16,1)	57	3 (5,3)	3,05 [0,87; 10,70]; 0,062
TOMORROW	85	11 (12,9)	85	4 (4,7)	2,75 [0,91; 8,30]; 0,065 <sup>x)</sup>
Gesamt					3,69 [1,99; 6,83]; 0,007 <sup>e)</sup>
Schmerzen Oberbauch (PT)					
INPULSIS-1	309	23 (7,4)	204	9 (4,4)	1,69 [0,80; 3,57]; 0,187 <sup>x)</sup>
INPULSIS-2	329	18 (5,5)	219	6 (2,7)	2,00 [0,81; 4,95]; 0,135 <sup>x)</sup>
Studie 1199.187	56	3 (5,4)	57	3 (5,3)	1,02 [0,21; 4,83] <sup>x)</sup> ; k. A.
TOMORROW	85	10 (11,8)	85	3 (3,5)	3,33 [0,95; 11,69]; 0,046 <sup>x)</sup>
Gesamt					1,88 [1,06; 3,32]; 0,039 <sup>e)</sup>



- a) alle randomisierten Patientinnen und Patienten (Studien INPULSIS 1 und INPULSIS 2) bzw. diejenigen, für die die Einnahme von mindestens einer Dosis der Studienmedikation dokumentiert wurde (Studien 1199.187 und TOMORROW)
- b) Effekt und KI berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell, adjustiert bezüglich Behandlung, Geschlecht, Alter und Größe; in der TOMORROW Studie zusätzlich adjustiert nach Region
- c) p-Wert berechnet mittels Log-Rank-Test
- d) In der Studie TOMORROW wurde keine nachträgliche Adjudizierung von Exazerbationen durchgeführt, deshalb wurden für diese Studie nicht adjudizierte akute Exazerbationen herangezogen.
- e) Berechnung des IQWiG aus Metaanalyse mit zufälligen Effekten (Knapp-Hartung-Methode)
- f) Responder definiert als „sehr viel besser“, „viel besser“, „ein wenig besser“ oder „keine Veränderung“. Fehlende Werte wurden als Non-Responder eingestuft.
- g) Berechnung des IQWiG von relativem Risiko, KI (asymptotisch)
- h) Berechnung des IQWiG aus Metaanalyse mit festem Effekt
- i) Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.
- j) Eine negative Änderung bedeutet schlechtere Belastbarkeit; ein positiver Gruppenunterschied entspricht einem Vorteil für Nintedanib + BSC.
- k) MMRM-Auswertung adjustiert bezüglich Behandlung, Visite, Wert zu Baseline und Studienteilnehmer, sowie Interaktionsterme für Behandlung und Visite, Wert zu Baseline und Visite.
- l) Standardfehler
- m) ANCOVA mit Ersetzung fehlender Werte gemäß LOCF, adjustiert bezüglich Behandlung, Wert zu Baseline und Region.
- n) Analyse durch ein geeignetes Modell mit sinnvoll interpretierbarer Effektschätzung und Konfidenzintervall nicht verfügbar
- o) Ein höherer Wert bedeutet weniger Hustensymptome bzw. weniger Belastung durch Husten; ein negativer Gruppenunterschied entspricht einem Nachteil für Nintedanib + BSC.
- p) In Modul 4 A ist eine höhere Anzahl in die Auswertung eingegangener Patientinnen und Patienten angegeben als in Modul 5 des Dossiers. Hier sind die Angaben aus Modul 5 dargestellt.
- q) Metaanalyse des pU auf Basis individueller Patientendaten
- r) Ein niedriger Gesamtwert bedeutet eine geringere Beeinträchtigung durch Kurzatmigkeit; ein negativer Gruppenunterschied entspricht einem Vorteil für Nintedanib + BSC.
- s) Ein höherer Wert bedeutet einen besseren Gesundheitszustand; ein positiver Gruppenunterschied entspricht einem Vorteil für Nintedanib + BSC.
- t) Berechnung des IQWiG basierend auf Effektschätzung der Mittelwertdifferenz und KI des MMRM bzw. der ANCOVA bzw. der Metaanalyse mit festem Effekt
- u) Ein höherer Wert bedeutet eine höhere Beeinträchtigung; ein negativer Gruppenunterschied entspricht einem Vorteil für Nintedanib + BSC.
- v) Patientinnen und Patienten, für die die Einnahme von mindestens einer Dosis der Studienmedikation dokumentiert wurde (Treated Set)
- w)  $\chi^2$ -Test
- x) Berechnung des IQWiG: RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode)
- y) Q-Test auf Heterogenität

#### Verwendete Abkürzungen:

BSC: Best-Supportive-Care; CASA-Q: Cough and Sputum Assessment Questionnaire; EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; m: Meter; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; PGI-C: Patient's Global Impression of Change; PT: Preferred Term; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire; SOBQ: Shortness of Breath Questionnaire; SOC: System Organ Class; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

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

### Erwachsene Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose

ca. 1.800-18.900 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: 31. Juli 2019):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Nintedanib sollte nur durch in der Therapie von Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose (IPF) erfahrene Fachärzte erfolgen.

## 4. Therapiekosten

### Jahrestherapiekosten:

### Erwachsene Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Nintedanib (Ofev <sup>®</sup> )	36.321,15 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Pirfenidon <sup>5</sup>	37.387,78 €
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Tab: 15. September 2019)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

<sup>5</sup> nur für Patienten mit leichter bis mittelschwerer idiopathischer pulmonaler Fibrose entsprechend der Zulassung

**II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 17. Oktober 2019 in Kraft.**

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

Berlin, den 17. Oktober 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken