

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 (neues Anwendungsgebiet: interstitielle Lungenerkrankung mit systemischer Sklerose (SSc-ILD))

Vom 4. Februar 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 4. Februar 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die durch die Bekanntmachung am 4. Februar 2021 (BAnz AT 15.03.2021 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Nintedanib gemäß dem Beschluss vom 17. Oktober 2019 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

Nintedanib

Beschluss vom: 4. Februar 2021
In Kraft getreten am: 4. Februar 2021
BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 17. April 2020):

Ofev wird angewendet zur Behandlung einer interstitiellen Lungenerkrankung bei Erwachsenen mit systemischer Sklerose (SSc-ILD).

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 04.02.2021):

siehe zugelassenes neues Anwendungsgebiet

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene Patienten mit interstitieller Lungenerkrankung mit systemischer Sklerose (SSc-ILD)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Best-Supportive-Care

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

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene Patienten mit interstitieller Lungenerkrankung mit systemischer Sklerose (SSc-ILD)

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A20-70) sofern nicht anders indiziert.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Morbidität	↓	Nachteil bei Darmprobleme (zumindest teilweise auf die Nebenwirkungen von Nintedanib zurückzuführen)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Nebenwirkungen	↓↓	Nachteil im Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund UE, sowie im Detail bei den spezifischen UEs
<p>Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar</p>		

Studie SENCIS (RCT; Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC)²

Studie SENCIS Endpunktkategorie Endpunkt	Nintedanib + BSC		Placebo + BSC		Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Mortalität (Gesamtstudiendauer)^{a)}					
Gesamtüberleben	149	n. e. 6 (4,0)	148	n. e. 7 (4,7)	0,93 [0,31; 2,77]; 0,895

² Für die Nutzenbewertung berücksichtigte Teilpopulation „non-Mycophenolat-Mofetil (MMF)-Population“: Patienten, die bei Studienbeginn keine MMF-Therapie erhalten haben

Studie SENCIS Endpunktkategorie Endpunkt (Sub)Skala	Nintedanib + BSC			Placebo + BSC			Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC MD [95 %-KI]; p-Wert
	N ^{b)}	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 MW (SE)	N ^{b)}	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 MW (SE)	
Morbidität (52 Wochen)							
FACIT-Dyspnoe ^{c)}							
Atemnot-Score	147	45,6 (9,6)	0,89 (0,58)	146	44,5 (9,8)	0,61 (0,58)	0,28 [-1,34; 1,90]; 0,733
Funktions- einschrän- kungen- Score	148	45,2 (9,2)	1,66 (0,56)	147	44,9 (9,8)	-0,06 (0,56)	1,73 [0,17; 3,28]; 0,030 Hedges' g: 0,27 [0,03; 0,51]
SHAQ ^{d)}							
HAQ-DI	146	0,51 (0,63)	0,08 (0,04)	145	0,56 (0,65)	0,03 (0,04)	0,05 [-0,05; 0,15]; 0,324
VAS Schmerzen	135	2,60 (2,67)	0,11 (0,20)	141	2,59 (2,42)	-0,12 (0,20)	0,23 [-0,32; 0,79]; 0,406
VAS Darm- probleme	134	1,79 (2,59)	1,70 (0,22)	140	1,31 (2,03)	-0,25 (0,21)	1,95 [1,35; 2,55]; < 0,001 Hedges' g: 0,82 [0,57; 1,08]
VAS Atemwegs- probleme	134	2,60 (2,65)	0,33 (0,19)	140	2,58 (2,71)	0,08 (0,19)	0,25 [-0,29; 0,79]; 0,357
VAS Raynaud- Syndrom	133	2,69 (3,01)	0,43 (0,21)	140	2,99 (3,05)	-0,45 (0,21)	0,88 [0,29; 1,47]; 0,004 Hedges' g: 0,38 [0,12; 0,63]
VAS Digitale Ulzerationen	133	1,28 (2,42)	0,58 (0,20)	140	1,52 (2,58)	-0,05 (0,20)	0,62 [0,06; 1,18]; 0,030 Hedges' g: 0,28 [0,03; 0,53]
VAS Krankheits- schwere insgesamt	134	3,52 (2,74)	0,06 (0,20)	140	3,60 (2,74)	-0,22 (0,20)	0,27 [-0,29; 0,83]; 0,337
Gesundheits- zustand (EQ-5D VAS) ^{e)}	149	68,51 (20,32)	-1,87 (1,45)	148	68,01 (18,89)	0,37 (1,45)	-2,24 [-6,28; 1,80]; 0,276

Studie SENSICIS Endpunktkategorie Endpunkt (Sub)Skala	Nintedanib + BSC			Placebo + BSC			Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC MD [95 %-KI]; p-Wert
	N ^{b)}	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 MW (SE)	N ^{b)}	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 MW (SE)	
Gesundheits- zustand (Patient Global Impression of Health VAS) ^{e)}	148	6,14 (2,05)	-0,30 (0,18)	147	6,28 (1,97)	0,09 (0,18)	-0,40 [-0,90; 0,10]; 0,120

Studie SENSICIS Endpunkt- kategorie Endpunkt	Nintedanib + BSC			Placebo + BSC			Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC MD (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)
Morbidität									
Jährliche Abnahme der forcierten Vitalkapazität (FVC) [ml] ³ (ergänzend dargestellt)									
	149	2423,1 (747,8)	2386,3 (812,1)	-62,4 (20,0)	148	2503,4 (819,2)	2402,3 (803,3)	-118 (19,7)	55,58 (28,04) [0,38; 110,79]; 0,048

Studie SENSICIS Endpunktkategorie Endpunkt (Sub)Skala	Nintedanib + BSC			Placebo + BSC			Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC MD [95 %-KI]; p-Wert
	N ^{b)}	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 MW (SE)	N ^{b)}	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 MW (SE)	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (52 Wochen)							
SGRQ- Gesamtscore ^{f)}	145	37,95 (19,71)	1,44 (1,21)	145	37,75 (21,89)	-0,35 (1,20)	1,79 [-1,57; 5,16]; 0,294

³ Daten aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.

Studie SENSICIS Endpunktkategorie Endpunkt	Nintedanib + BSC		Placebo + BSC		Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (52 Wochen)					
SGRQ-Responder ³ (ergänzend dargestellt) Verringerung um ≥ 4 Punkte (WOCF Analyse)	141	63 (44,7)	142	52 (36,3)	1,40 [0,87; 2,25]; 0,169

Studie SENSICIS Endpunktkategorie Endpunkt	Nintedanib + BSC		Placebo + BSC		Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Nebenwirkungen (Gesamtstudiendauer)^{a), g)}					
UEs (ergänzend dargestellt)	149	147 (98,7)	148	144 (97,3)	–
SUEs	149	43 (28,9)	148	51 (34,5)	0,84 [0,60; 1,17]; 0,306
Abbruch wegen UEs	149	33 (22,1)	148	18 (12,2)	1,82 [1,07; 3,09]; 0,024
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts ^{h)} (SOC, UEs)	149	133 (89,3)	148	85 (57,4)	1,55 [1,34; 1,80]; < 0,001
Diarrhö (PT, schwere UEs ⁱ⁾)	149	18 (12,1)	148	4 (2,7)	4,47 [1,55; 12,89]; 0,002
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen ^{j)} (SOC, UEs)	149	25 (16,8)	148	7 (4,7)	3,55 [1,58; 7,95]; < 0,001
Gefäßerkrankungen (SOC, UEs)	149	25 (16,8)	148	11 (7,4)	2,26 [1,15; 4,42]; 0,015

- a) Zeitpunkt, an dem die letzte randomisierte Teilnehmerin / der letzte randomisierte Teilnehmer die vorgesehene minimale Behandlungsdauer von 52 Wochen beendet hatte, maximal jedoch 100 Wochen
- b) 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.
- c) Höhere (zunehmende) Werte bedeuten höhere Symptomatik; positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Nachteil für Intervention. Der Atemnot-Score kann Werte zwischen 27,7 und 75,9 annehmen. Der Funktionseinschränkungen-Score kann Werte zwischen 29,7 und 76,7 annehmen.
- d) Höhere (zunehmende) Werte bedeuten höhere Symptomatik; positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Nachteil für Intervention. Der HAQ-DI kann Werte von 0 bis 3 annehmen. Die VAS-Skalen können Werte von 0 bis 10 annehmen.
- e) Höhere Werte bedeuten einen besseren Gesundheitszustand; positive Effekte (Intervention - Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für Intervention. Die EQ-5D VAS kann Werte zwischen 0 und 100 und die Patient Global Impression of Health VAS Werte zwischen 0 und 10 annehmen.
- f) Höhere (zunehmende) Werte bedeuten schlechtere Lebensqualität; positive Effekte (Intervention - Kontrolle) bedeuten einen Nachteil für die Intervention. Der SGRQ-Gesamtscore kann Werte zwischen 0 und 100 annehmen und umfasst 3 Domänen (Symptome, Aktivität, Alltagsbelastung).
- g) Ereignisse, die auf die Progression der Grunderkrankung zurückgehen, sind ebenfalls als UEs erfasst.
- h) PTs, die innerhalb der SOC bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind:
Abdominalschmerz, Schmerzen im Oberbauch, Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen
- i) angelehnt an die Operationalisierung der CTCAE-Grad ≥ 3
- j) PTs, die innerhalb der SOC bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind: Appetit vermindert

Abkürzungen:

BSC: Best supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; FACIT-Dyspnoe: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Dyspnoe; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire – Disability Index; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire; SHAQ: Scleroderma Health Assessment Questionnaire; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; WOCF: Worst observation carried forward

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

Erwachsene Patienten mit interstitieller Lungenerkrankung mit systemischer Sklerose (SSc-ILD)

ca. 4.900 (200 – 10.700) 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

(Wirkstoff: Nintedanib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 16. Dezember 2020):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/ofev-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Nintedanib soll nur durch in der Therapie von Patienten mit interstitieller Lungenerkrankung mit systemischer Sklerose (SSc-ILD) erfahrene Fachärzte erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene Patienten mit interstitieller Lungenerkrankung mit systemischer Sklerose (SSc-ILD)

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Nintedanib	39690,47 €
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Januar 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 4. Februar 2021 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 4. Februar 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken