

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: andere chronische progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankungen (PF-ILDs))

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 17.03.2021 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Nintedanib gemäß dem Beschluss vom 4. Februar 2021 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 13. Juli 2020):

Ofev wird außerdem angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung anderer chronischer progredient fibrosierender interstitieller Lungenerkrankungen (ILDs).

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 04.02.2021):

Ofev wird außerdem angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung anderer chronischer progredient fibrosierender interstitieller Lungenerkrankungen (ILDs) *[ausgenommen idiopathische Lungenfibrose (IPF) und interstitielle Lungenerkrankung mit systemischer Sklerose (SSc-ILD)]*.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene Patienten mit anderen chronischen progredient fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen (ILDs)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- 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:

Hinweis für einen geringen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene Patienten mit anderen chronischen progredient fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen (ILDs)

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A20-71) und dem Addendum (A20-124) sofern nicht anders indiziert.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Morbidität	↑	Vorteil für akute Exazerbationen oder Tod
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n.b.	Die vorgelegten Daten sind nicht bewertbar.
Nebenwirkungen	↓	Nachteil im Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund UE, sowie im Detail bei den spezifischen UEs
<p>Erläuterungen:</p> <p>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p> <p>∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.</p> <p>n. b.: nicht bewertbar</p>		

Studie INBUILD (RCT; Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC)

Studie INBUILD 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	332	n. e. 36 (10,8)	331	n. e. 45 (13,6)	0,78 [0,50; 1,21]; 0,259
Morbidität (Gesamtstudiendauer)^{a)}					
akute Exazerbation oder Tod	332	n. e. 46	331	n. e. 65	0,67 [0,46; 0,98]; 0,039
akute Exazerbation	332	k. A. 23 (6,9)	331	k. A. 35 (10,6)	0,63 [0,37; 1,07]; 0,087

Studie INBUILD Endpunktkategorie Endpunkt	Nintedanib + BSC			Placebo + BSC			Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC MD [95 %-KI]; p-Wert
	N ^{b)}	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änder- ung zu Woche 52 MW (SE)	N ^{b)}	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 MW (SE)	
Morbidität (52 Wochen)							
Symptomatik (K-BILD Gesamtscore ^{c)})	332	52,5 (11,0)	0,6 (0,6)	330	52,3 (9,9)	-0,8 (0,6)	1,34 [-0,31; 2,98]; 0,112
Gesundheits- zustand (EQ-5D VAS ^{c)})	331	64,7 (20,0)	0,5 (1,0)	330	62,9 (19,6)	-2,2 (1,0)	2,62 [-0,03; 5,28]; 0,053

Studie INBUILD 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] ² (ergänzend dargestellt)									
	332	2340,1 (740,2)	2271,8 (783,0)	-80,82 (15,07)	331	2321,1 (728,0)	2157,8 (733,0)	-187,78 (14,84)	106,96 (21,15) [65,42; 148,50]; < 0,001

Studie INBUILD Endpunktkategorie Endpunkt	Nintedanib + BSC	Placebo + BSC	Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (52 Wochen)			
keine verwertbaren Daten ^{d)}			

Studie INBUILD Endpunkt- kategorie Endpunkt	Nintedanib + BSC		Placebo + BSC		Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Nebenwirkungen (Gesamtstudiendauer)^{a)}					
UEs ^{e)} (ergänzend dargestellt)	332	326 (98,2)	331	308 (93,1)	–
SUEs ^{e)}	332	140 (42,2)	331	151 (45,6)	0,92 [0,78; 1,10]; 0,530
Abbruch wegen UEs	332	73 (22,0)	331	48 (14,5)	1,52 [1,09; 2,11]; 0,013
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts ^{f)} (SOC, UEs)	332	279 (84,0)	331	164 (49,5)	1,70 [1,51; 1,91]; < 0,001

² Daten aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.

Studie INBUILD Endpunkt- kategorie 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
Diarrhö (PT, schwere UEs ^{g)})	332	33 (9,9)	331	6 (1,8)	5,48 [2,33; 12,91]; < 0,001
Leber- und Gallen- erkrankungen ^{h)} (SOC, SUEs)	332	12 (3,6)	331	4 (1,2)	2,99 [0,97; 9,18]; 0,044
Appetit vermindert (PT, UEs)	332	54 (16,3)	331	23 (6,9)	2,34 [1,47; 3,72]; < 0,001
<p>a) Zeitpunkt, an dem die letzte randomisierte Teilnehmerin / der letzte randomisierte Teilnehmer die vorgesehene Behandlungsdauer von 52 Wochen beendet hatte.</p> <p>b) Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Wert zu Studienbeginn. Vermutlich entspricht dies der Anzahl an Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden.</p> <p>c) Höhere (zunehmende) Werte bedeuten geringere Symptomatik/ besseren Gesundheitszustand; positive Effekte ([Nintedanib + BSC] – [Placebo + BSC]) bedeuten einen Vorteil für Nintedanib + BSC.</p> <p>d) Die Validität des PF-IQOLS konnte nicht hinreichend beurteilt werden. Der L-PF Fragebogen wird als nicht ausreichend validiert angesehen.</p> <p>e) ohne Berücksichtigung von akuten Exazerbationen</p> <p>f) PTs, die innerhalb der SOC bei ≥ 10 % Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind: Abdominalschmerz, Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen.</p> <p>g) angelehnt an die Operationalisierung der CTCAE-Grad ≥ 3</p> <p>h) PTs, die innerhalb der SOC bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind: Leberfunktion anomal</p> <p>BSC: Best supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; ILD: interstitielle Lungenerkrankung; K-BILD: King's Brief Interstitial Lung Disease Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; L-PF: Living with Pulmonary Fibrosis; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugte Benennung; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>					

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

Erwachsene Patienten mit anderen chronischen progredient fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen (ILDs)

ca. 4500- 11.400 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 chronischen progredient fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen erfahrene Fachärzte erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene Patienten mit anderen chronischen progredient fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen (ILDs)

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