

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)

Nintedanib (neues Anwendungsgebiet: klinisch signifikante
progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankungen,
6 bis < 18 Jahre)

Vom 7. August 2025

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Nintedanib (Ofev) gemäß Fachinformation ...	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	6
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung	11
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	12
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	12
2.4	Therapiekosten	12
2.5	Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können	15
3.	Bürokratiekostenermittlung	18
4.	Verfahrensablauf	18

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Nintedanib (Ofev) wurde am 15. März 2015 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Steuer (Lauer-Steuer) gelistet.

Am 12. Februar 2025 hat Nintedanib die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, Satz 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 14. Februar 2025, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Nintedanib mit dem neuen Anwendungsgebiet

„Ofev wird angewendet bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren zur Behandlung von klinisch signifikanten progredient fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen (ILD)“

eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Mai 2025 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Nintedanib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Nintedanib nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Nintedanib (Ofev) gemäß Fachinformation

Ofev wird angewendet bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren zur Behandlung von klinisch signifikanten progredient fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen (ILD).

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 07.07.2025):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit klinisch signifikanten progredient fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen (ILDs)

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Nintedanib:

- Best Supportive Care

¹ Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Zur Behandlung von interstitiellen Lungenerkrankungen sind neben Nintedanib folgende Wirkstoffe zugelassen: Methylprednisolon, Prednisolon, Prednison.
- zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommen in der Behandlung von progredient fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen grundsätzlich Maßnahmen zur Unterstützung der Atemfunktion (Langzeit-Sauerstofftherapie, Pulmonale Rehabilitation, Physikalische Therapie (i.S. der Heilmittel-RL)), sowie eine Lungentransplantation in Frage.
- zu 3. Für Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit klinisch signifikanten progredient fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen liegen keine Beschlüsse vor.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt. Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Die Evidenz für das vorliegende Anwendungsgebiet ist insgesamt stark limitiert. Aufgrund fehlender Evidenz in Hinblick auf die relevante Population der 6-17-Jährigen konnten in der Evidenzsynopse nur Leitlinien mit Empfehlungen für Erwachsene berücksichtigt werden. In der gemeinsamen schriftlichen Äußerung der Gesellschaft für pädiatrische Pneumologie und der Gesellschaft für Kinderrheumatologie wird ebenfalls darauf verwiesen, dass Empfehlungen für Kinder und Jugendliche durch das Fehlen geeigneter randomisierter kontrollierter klinischer Studien sehr begrenzt seien und u.a. auf der Übertragung von Erfahrungen bei Erwachsenen auf Kinder beruhen. Für alle Patientinnen und Patienten erfolge eine unterstützende Behandlung durch u.a. einer Sauerstoffgabe und physiotherapeutischer Rehabilitation.

Zur Behandlung interstitieller Lungenerkrankungen sind Methylprednisolon, Prednisolon und Prednison zugelassen, diese haben jedoch bei der PF-ILD einen untergeordneten Stellenwert. Eine Lungentransplantation kommt für Patientinnen und Patienten mit progredient verlaufenden interstitiellen Lungenerkrankungen grundsätzlich als Therapieoption in Betracht. Vor dem Hintergrund, dass die Möglichkeit einer Lungentransplantation maßgeblich durch patientenindividuelle Kriterien bestimmt wird, u.a. Komorbiditäten, und zudem eine limitierte Verfügbarkeit von geeigneten Spenderorganen zu berücksichtigen ist, kann hinsichtlich der Lungentransplantation nicht von einer regelhaften Therapieoption für die Patientinnen und Patienten laut vorliegendem Anwendungsgebiet ausgegangen werden.

In der Gesamtbetrachtung bestimmt der G-BA für Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit klinisch signifikanten progredient fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen (ILDs) Best Supportive Care (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Nicht-

medikamentöse Maßnahmen im Sinne der Heilmittel-Richtlinie bzw. des Heilmittelkatalogs können zur Linderung der Symptome beitragen.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Nintedanib wie folgt bewertet:

Für Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit klinisch signifikanten progredient fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen (ILDs) ist ein Zusatznutzen von Nintedanib nicht belegt.

Begründung:

Im Dossier für die Nutzenbewertung wurden vom pharmazeutischen Unternehmer die Ergebnisse der Studie InPedILD vorgelegt. Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Parallelgruppenstudie zum Vergleich von Nintedanib mit Placebo, jeweils zusätzlich zu einer Standardtherapie nach Ermessen der Ärztin bzw. des Arztes. Eingeschlossen wurden insgesamt 39 Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit klinisch signifikanten fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen (ILD), im Verhältnis 2:1 (Nintedanib (N = 26) oder Placebo (N = 13)). Stratifizierungsfaktor war die Alterskategorie (6 bis < 12 Jahre vs. 12 bis ≤ 17 Jahre). Eine fibrosierende Erkrankung musste innerhalb der letzten 12 Monate vor Visite 1 durch eine Prüferärztin bzw. einen Prüferarzt mittels hochauflösender Computertomografie festgestellt und durch eine zentrale Beurteilung basierend auf vordefinierten Kriterien bestätigt worden sein. Die Patientinnen und Patienten mussten zusätzlich zu Visite 2 eine klinisch signifikante Erkrankung aufweisen, die charakterisiert war als Fan Score ≥ 3 oder 1 Merkmal einer klinischen Progression. Ein weiteres Einschlusskriterium war eine FVC von ≥ 25 % des Sollwertes erhoben zu Visite 2. Im Anschluss an die 24-wöchige doppelblinde Behandlungsphase der Studie konnten Patientinnen und Patienten beider Studienarme in eine offene Phase eintreten und wurden bis zum Studienende mit Nintedanib behandelt. Die Studie wurde von 2020 bis 2022 an 43 Zentren weltweit (inklusive Europa) durchgeführt.

Gemäß Studienprotokoll war in beiden Studienarmen eine patientenindividuelle, klinisch notwendige Standardtherapie zusätzlich zur Intervention oder Vergleichsmedikation möglich, die während der gesamten Studie angepasst werden durfte. Darüber hinaus konnten die Ärztinnen und Ärzte nach eigenem Ermessen individuell indizierte Arzneimittel in beiden Studienarmen einsetzen, sofern diese nicht explizit gemäß Studienprotokoll ausgeschlossen waren. Konkrete Angaben dazu, inwiefern und wie häufig in der Studie unterstützende Maßnahmen im Sinne einer BSC eingesetzt wurden, legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier nicht vor und verweist auf den Studienbericht. Insgesamt werden die in der Studie InPedILD erlaubten supportiven Therapien als hinreichend zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC erachtet.

Unsicherheiten der Studie

In die Studie InPedILD wurden Patientinnen und Patienten mit klinisch signifikanten fibrosierenden ILD unterschiedlicher Ätiologie eingeschlossen. Eine im Zulassungsprozess von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) einberufene Ad-hoc-Expertengruppe sieht diese Zusammenfassung als geeignete Lösung an, insbesondere aufgrund der ähnlichen Pathomechanismen und der Seltenheit der einzelnen Grunderkrankungen. Es bleibt jedoch unklar, ob die Ergebnisse der Studie InPedILD auf andere, in der Studie unter- oder nicht repräsentierte ILD-Grunderkrankungen übertragbar sind.

Darüber hinaus war der Einschluss in die Studie nicht auf Patientinnen und Patienten mit progredienten Erkrankungen beschränkt. Aus den Patientencharakteristika geht hervor, dass zu Studienbeginn bei ca. 10 % der Patientinnen und Patienten keine klinische Progression vorlag. Zusätzlich geht aus den Angaben im Studienbericht hervor, dass Protokollverletzungen hinsichtlich der Einschlusskriterien zum Vorliegen einer fibrosierenden ILD (ca. 5 %) dokumentiert wurden. Grundsätzlich könnte eine Patientin oder ein Patient mehr als eines der genannten Kriterien nicht erfüllen. Es bleibt jedoch unklar, wie viele Patientinnen und Patienten dies insgesamt betrifft.

Trotz der beschriebenen Unsicherheiten wird davon ausgegangen, dass die Studienpopulation der Studie InPedILD die Patientinnen und Patienten mit klinisch signifikanten progredient fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen hinreichend abbildet.

Aus den Patientencharakteristika geht darüber hinaus hervor, dass ca. 18 % der Patientinnen und Patienten der Studie InPedILD die Diagnose einer ILD mit systemischer Sklerose (SSc-ILD) aufwiesen, welche nicht vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst ist. Da es sich um einen geringen Anteil an Patientinnen und Patienten handelt, werden für die vorliegende Bewertung trotzdem die Daten der Gesamtpopulation herangezogen.

Evidenztransfer

Der pharmazeutische Unternehmer zieht zur Bewertung des Zusatznutzens zusätzlich zur Studie InPedILD im Rahmen eines Evidenztransfers die Studie INBUILD mit Erwachsenen heran. Bei der Studie INBUILD handelt es sich um eine placebokontrollierte randomisierte Parallelgruppenstudie zu Nintedanib, in der erwachsene Patientinnen und Patienten mit chronischer progredient fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen untersucht wurden. Der pharmazeutische Unternehmer begründet die Notwendigkeit eines Evidenztransfers damit, dass die Studie InPedILD aufgrund der geringen Prävalenz bei Kindern und Jugendlichen als Pharmakokinetik- und Sicherheitsstudie konzipiert wurde. Die Zulassung der europäischen Arzneimittelbehörde EMA sei entsprechend auch durch die Übertragbarkeit der Wirksamkeit und Sicherheit von der erwachsenen Patientenpopulation auf die pädiatrische Patientenpopulation begründet. Der pharmazeutische Unternehmer vertritt die Auffassung, dass die Voraussetzungen für einen Evidenztransfer auch für die Nutzenbewertung erfüllt seien, da u.a. die Pathogenese und das Krankheitsbild bei Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen hinreichend ähnlich seien. Zudem sei die vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie bei Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen identisch und ein Zusatznutzen von Nintedanib bei Erwachsenen im Anwendungsgebiet anderer chronisch progredient fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen festgestellt worden.

Die Ableitung des Zusatznutzens für Erwachsene im genannten Anwendungsgebiet beruht maßgeblich auf dem Endpunkt akute Exazerbationen oder Tod. Bei den Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren ist innerhalb der Studie InPedILD nur eine

Exazerbation im Interventionsarm aufgetreten. Zudem weicht die Operationalisierung von akuten Exazerbationen zwischen den Studien InPedILD und INBUILD voneinander ab. Auch im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens führten die Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie und weitere klinische Sachverständige aus, dass sich die Definition der akuten Exazerbation von interstitiellen Lungenerkrankungen zwischen Kindern und Erwachsenen unterscheide, die zugrunde liegenden Konzepte seien jedoch ähnlich.

Der von der EMA akzeptierte Evidenztransfer beruht dagegen auf dem Behandlungseffekt von Nintedanib auf die forcierte Vitalkapazität (FVC) bei Erwachsenen. Die explorativen Wirksamkeitsdaten bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten wurden durch eine Extrapolationsanalyse gestützt, bei der ein geschätzter Behandlungseffekt auf die FVC (Prozentwert vom Soll) über 24 Wochen bei Erwachsenen mit idiopathischer Lungenfibrose, anderen progredient fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen und interstitiellen Lungenerkrankung mit systemischer Sklerose verwendet wurde, um die Wirksamkeit bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen abzuleiten. Bei der FVC handelt es sich um einen Surrogatparameter, für den seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine geeignete Surrogatvalidierung vorgelegt wurde². Der Endpunkt FVC ist somit nicht per se patientenrelevant. Es liegt daher keine geeignete Extrapolationsanalyse auf Basis der Daten eines patientenrelevanten Endpunktes vor, der für die Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt werden könnte.

Darüber hinaus wird im EPAR darauf hingewiesen, dass trotz der vorhandenen Ähnlichkeiten auch Unterschiede in den pathophysiologischen Abläufen der Lungenfibrose bei Kindern und Erwachsenen festgestellt wurden. Zudem sei die Identifizierung von pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen eine Herausforderung, da keine der klinischen, radiologischen oder histologischen Kriterien, die für die Diagnose einer Lungenfibrose bei erwachsenen Patientinnen und Patienten verwendet werden, auf pädiatrische Fälle zutreffen.³ Auch vor dem Hintergrund der Heterogenität der vorliegenden Patientenpopulation mit klinisch signifikanten fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen unterschiedlicher Ätiologie verbleibt daher eine Unsicherheit bzgl. der notwendigen hinreichenden Ähnlichkeit des Krankheitsbildes zwischen Erwachsenen und Kindern.

Zusammenfassend ist auf Basis der vorliegenden Daten und Unsicherheiten die Übertragung der Ergebnisse von Erwachsenen aus der Studie INBUILD auf Kinder und Jugendliche für die Bewertung des Zusatznutzens nicht möglich.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Es traten keine Todesfälle im Studienverlauf auf.

Morbidität

Akute Exazerbation oder Tod

Der pharmazeutische Unternehmer legt Auswertungen zum kombinierten Endpunkt akute Exazerbationen oder Tod vor. Da es sich bei einer akuten Exazerbation um ein potenziell

² Nutzenbewertungsbeschluss des G-BA vom 4. Februar 2021: Nintedanib (neues Anwendungsgebiet: andere chronische progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankungen (PF-ILDs))

³ Nintedanib European Public Assessment Report (EPAR)

lebensbedrohliches Ereignis handelt, werden die beiden Komponenten (Exazerbation, Tod) als hinreichend ähnlich bezüglich ihres Schweregrads eingeschätzt.

In der Studie InPedILD wurde eine akute Exazerbation definiert als eine signifikante Verschlechterung der Atemwege über einen Zeitraum von vier Wochen, die eine Änderung der regulären Behandlung erforderlich machte. Für die Einordnung mussten zwei oder mehr der folgenden Kriterien erfüllt sein, deren Erhebung im Rahmen der UEs erfolgte:

- Anstieg der Atemfrequenz um $\geq 20\%$
- Verschlechterung oder Entwicklung einer Dyspnoe
- Verschlechterung oder Entwicklung von Anomalitäten in der Thoraxaufnahme
- Erhöhung des Sauerstoffbedarfs zur Erreichung der individuellen Basissättigung (in Ruhe oder bei Belastung)
- Notwendigkeit einer zusätzlichen Beatmungsunterstützung (zusätzlich zum Sauerstoff)
- Verschlechterung der Spirometrie bei Kindern und Jugendlichen, die in der Lage sind, die Tests durchzuführen ($\geq 10\%$ vom Ausgangswert der Vitalkapazität)
- verminderte Belastungstoleranz

Es bleibt unklar, ob alle eingehenden Ereignisse wie beispielsweise der Anstieg der Atemfrequenz oder die Verschlechterung der Spirometrie als Laborparameter unmittelbar von der Patientin oder dem Patienten spürbar und damit direkt patientenrelevant sind. Die einzige aufgetretene Exazerbation in der Studie InPedILD kann jedoch, u.a. da diese zu einer Hospitalisierung führte, als patientenrelevant eingeordnet werden. Die Operationalisierung von akuten Exazerbationen wird daher in der vorliegenden Datensituation als hinreichend patientenrelevant angesehen.

Für den Endpunkt akute Exazerbation oder Tod zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Belastbarkeit erhoben mittels 6-Minuten-Gehtest (6MWT)

In der Studie wurde der 6MWT zu Baseline (Woche 0) sowie zu Woche 24 und 52 durchgeführt. Für den Endpunkt Belastbarkeit erhoben mittels des 6MWT legt der pharmazeutische Unternehmer für das Dossier stetige Auswertungen zu Veränderungen vom Ausgangswert bis zu Woche 24 vor. Zusätzlich gingen in das Modell auch Werte von Patientinnen und Patienten zu Woche 52 ein. Da die Patientinnen und Patienten nach Woche 24 in die offene Studienphase gewechselt sind und in dieser auch die Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms mit Nintedanib behandelt wurden, ist die eindeutige Zuordnung von Effekten nach Woche 24 nicht möglich. Im Stellungnahmeverfahren führt der pharmazeutische Unternehmer aus, dass zwar zusätzliche Daten nach Woche 24 in die Analysen eingehen, das MMRM-Modell die Behandlungsunterschiede jedoch ausschließlich auf Basis der bis zu Woche 24 beobachteten Daten schätzt, sodass spätere Daten die Schätzung nicht beeinflussen. Da eine eindeutige Zuordnung jedoch weiterhin nicht möglich ist und die Effektschätzungen deutlich abweichen können, je nachdem ob Werte nach einem bestimmten Zeitpunkt in das MMRM-Modell eingehen oder nicht, werden die Daten weiterhin als unsicher eingeschätzt.

Insgesamt sind daher die vom pU vorgelegten Auswertungen zum Endpunkt Belastbarkeit, erhoben mittels 6MWT, nicht für die Nutzenbewertung geeignet.

Forcierte Vitalkapazität (FVC)

Die FVC ist eine prognostische Kenngröße der Lungenfunktionsdiagnostik und damit ein Surrogatparameter. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Daten zur Surrogatvalidierung der FVC für die Mortalität sind nicht geeignet, da in der vorliegenden Situation der Effekt auf das Surrogat nicht groß genug ist, um einen Effekt auf das Gesamtüberleben abzuleiten. Der pharmazeutische Unternehmer ordnet den Endpunkt in seinem vorliegenden Dossier der Morbidität zu. Weitere Angaben, ob sich aus der FVC auch Effekte auf die Endpunkte der Kategorie Morbidität ableiten ließen, liegen jedoch nicht vor. Des Weiteren legt der pharmazeutische Unternehmer keine Daten vor, die einen Effekt für Kinder und Jugendliche ableiten ließen. Die FVC wird daher nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Lebensqualität

Zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität legt der pharmazeutische Unternehmer Daten des generischen Instruments Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) zur Erfassung der Lebensqualität von Kindern und Jugendlichen vor. Der Fragebogen umfasst 23 Fragen und bildet die gesundheitsbezogene Lebensqualität über die 4 Dimensionen körperliche Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion sowie schulische Funktion ab. Abhängig vom Alter der Patientinnen und Patienten wurden unterschiedliche Fragebogen ausgefüllt: PedsQL Young Child Report (< 8 Jahre), PedsQL Child Report (8 bis < 13 Jahre) und der PedsQL Report for Teens ($\geq$ 13 Jahre). Die Erhebung erfolgte jeweils zum Zeitpunkt des Screenings, zu Woche 24 und Woche 52. Der pharmazeutische Unternehmer legt für alle Patientinnen und Patienten Auswertungen der patientenberichteten Version sowie Auswertungen der elternberichteten Version vor. Da die direkte Einschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch die Patientinnen und Patienten bevorzugt wird, werden die Auswertungen der patientenberichteten Version für die Nutzenbewertung herangezogen.

Der pharmazeutische Unternehmer legt unter anderem Responderanalysen jeweils zu einer Verbesserung bzw. Verschlechterung um ≥ 15 Punkte vor (Skalenspannweite 0 bis 100), die nicht a priori präspezifiziert waren. Aufgrund des im vorliegenden Anwendungsgebiet zu erwartenden progredienten Krankheitsverlauf wird in der vorliegenden Nutzenbewertung die Verschlechterung als geeignete Operationalisierung betrachtet.

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mittels PedsQL, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Nebenwirkungen

Der pharmazeutische Unternehmer legt zu den Gesamtraten der UEs sowie SUEs jeweils Analysen mit und ohne erkrankungsbezogene Ereignisse vor. Es bleibt unklar, welche konkreten Ereignisse vom pU als erkrankungsbezogene Ereignisse betrachtet wurden. Da in die Gesamtrate der SUEs keine Ereignisse eingehen, die eindeutig der Grunderkrankung zuzuordnen sind, wird für die vorliegende Nutzenbewertung die Gesamtrate der SUEs ohne erkrankungsbezogene Ereignisse berücksichtigt.

SUEs und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Spezifische UEs

Leber- und Gallenerkrankungen (SUEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (UEs), Diarrhö (UEs)

Für die Endpunkte Leber- und Gallenerkrankungen (SUEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (UEs) sowie Diarrhö (UEs) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Gesamtbewertung

Für Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit klinisch signifikanten progredient fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen liegen für die Nutzenbewertung Ergebnisse der Studie InPedILD zum Vergleich von Nintedanib gegenüber Placebo, jeweils zusätzlich zu einer Standardtherapie, vor. Die Daten ermöglichen vergleichende Aussagen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best Supportive Care.

In der Kategorie der Mortalität sind im Rahmen der Studie keine Ereignisse aufgetreten. In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich für den Endpunkt „Akute Exazerbation oder Tod“ kein statistisch signifikanter Unterschied. Für den Endpunkt „Belastbarkeit erhoben mittels 6-Minuten-Gehtest (6MWT)“ liegen keine geeigneten Daten vor. Für die Kategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben mittels PedsQL, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Kategorie der Nebenwirkungen zeigen sich ebenfalls keine statistisch signifikanten Vor- oder Nachteile.

Zusammenfassend ist ein Zusatznutzen für Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit klinisch signifikanten progredient fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best Supportive Care nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Nintedanib. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: „Ofev wird angewendet bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren zur Behandlung von klinisch signifikanten progredient fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen (ILD).“ Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Best Supportive Care bestimmt.

Für Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit klinisch signifikanten progredient fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen liegen für die Nutzenbewertung Ergebnisse der Studie InPedILD zum Vergleich von Nintedanib gegenüber Placebo, jeweils zusätzlich zu einer Standardtherapie, vor. Die Daten ermöglichen vergleichende Aussagen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

In der Kategorie der Mortalität sind im Rahmen der Studie keine Ereignisse aufgetreten. In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich für den Endpunkt „Akute Exazerbation oder Tod“ kein statistisch signifikanter Unterschied. Für den Endpunkt „Belastbarkeit erhoben mittels 6-Minuten-Gehtest (6MWT)“ liegen keine geeigneten Daten vor. Für die Kategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben mittels PedsQL, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Kategorie der Nebenwirkungen zeigen sich ebenfalls keine statistisch signifikanten Vor- oder Nachteile.

Der pharmazeutische Unternehmer zieht zur Bewertung des Zusatznutzens zusätzlich zur Studie InPedILD im Rahmen eines Evidenztransfers die Studie INBUILD mit Erwachsenen

heran. Auf Basis der vorliegenden Daten und Unsicherheiten ist jedoch für die Bewertung des Zusatznutzens eine Übertragung der Ergebnisse von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche nicht möglich.

Zusammenfassend ist ein Zusatznutzen für Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit klinisch signifikanten progredient fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best Supportive Care nicht belegt.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Dem Beschluss werden die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt.

Die angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist mit Unsicherheit behaftet, u.a. dadurch, dass es keinen allgemeinen Konsens für die Diagnostik der Fibrose bei Kindern und Jugendlichen gibt. Des Weiteren bleibt bei der Ermittlung des Anteils an Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren unklar, ob die Anteile aus einer inzidenten oder prävalenten Patientenpopulation erhoben wurden und inwiefern diese übertragbar sind.

2.3 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: 3. Juni 2025):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung sollte nur nach Einbeziehen eines multidisziplinären Teams (Ärzte, Radiologen, Pathologen), die Erfahrung mit der Diagnose und Behandlung von fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen (ILDs) haben, erfolgen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Juli 2025).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder

Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ und „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt. (durchschnittliche Körpergewicht für 6-jährige Patienten und Patientinnen: 23,6 kg; durchschnittliche Körpergewicht für 17-jährige Patienten und Patientinnen: 67,2 kg).

Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit klinisch signifikanten progredient fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen (ILDs)

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Nintedanib	kontinuierlich, 2 x täglich	365,0	1	365,0
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich			

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung / Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Nintedanib 23,0 – 33,4 kg	75 mg	150 mg	6 x 25 mg	365,0	2 190 x 25 mg
> 57,5 kg	150 mg	300 mg	2 x 150 mg	365,0	730 x 150 mg
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Nintedanib 25 mg	120 WKA	1 283,63 €	1,77 €	0,00 €	1 281,86 €
Nintedanib 150 mg	60 WKA	2 878,44 €	1,77 €	0,00 €	2 876,67 €
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				
Abkürzungen: WKP = Weichkapseln					

Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2025

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines

bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel Verfo des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende

Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines

Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Nintedanib (Ofev); Ofev® Weichkapseln; Stand: Februar 2025

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 25. Februar 2025 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 14. Februar 2025 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Nintedanib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 17. Februar 2025 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Nintedanib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 12. Mai 2025 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Mai 2025 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. Juni 2025.

Die mündliche Anhörung fand am 23. Juni 2025 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreterinnen und Vertreter der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreterinnen und Vertreter des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 29. Juli 2025 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 7. August 2025 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	25. Februar 2025	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	18. Juni 2025	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	23. Juni 2025	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	1. Juli 2025 15. Juli 2025	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	29. Juli 2025	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	7. August 2025	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 7. August 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken