

# Tragende Gründe



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

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

**Anlage XII - Beschlüsse über die  
Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen  
Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Nintedanib**

Vom 18. Juni 2015

## Inhalt

1. Rechtsgrundlage .....	2
2. Eckpunkte der Entscheidung .....	2
3. Bürokratiekosten .....	8
4. Verfahrensablauf .....	8

## 1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln 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 folgende 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

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Nintedanib ist der 1. Januar 2015. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 30. Dezember 2014 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. April 2015 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://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 Methoden<sup>1</sup> 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:

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 4.2 vom 22.04.2015. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

## 2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

### Zugelassenes Anwendungsgebiet von Nintedanib (Vargatef®) gemäß Fachinformation:

Nintedanib (Vargatef®) wird angewendet in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinienchemotherapie.

### Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Eine Chemotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed
- oder
- Gefitinib oder Erlotinib (nur für Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen)
- oder
- Crizotinib (nur für Patienten mit aktivierenden ALK-Mutationen)

### Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

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 Abs.1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 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.

### Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1. Im Anwendungsgebiet nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC) sind Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen grundsätzlich zugelassen:

Bevacizumab, Cisplatin, Docetaxel, Etoposid, Gemcitabin, Ifosfamid, Mitomycin, Paclitaxel, Pemetrexed, Vindesin, Vinorelbin

Zusätzlich zu den obengenannten Wirkstoffen besteht für Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen die Möglichkeit einer Therapie mit Erlotinib oder Gefitinib, für Patienten mit aktivierenden ALK-Mutationen ist Crizotinib eine weitere zugelassene Therapieoption.

Mit Afatinib steht eine, für das vorliegende Anwendungsgebiet zugelassene, in der Versorgung noch recht neue Behandlungsoption zur Verfügung, deren therapeutischer Stellenwert derzeit noch nicht abschließend beurteilbar ist. Afatinib wird deshalb vom G-BA noch nicht als mögliche zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet von Nintedanib angesehen.

zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung wird nicht in Betracht gezogen.

zu 3. Für das Anwendungsgebiet NSCLC liegen folgende Beschlüsse und Richtlinien des G-BA für Arzneimittelanwendungen vor:

Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Stand: 5. Mai 2015): Off-Label-Indikation für Carboplatin: Kombinationstherapie des fortgeschrittenen NSCLC (palliativ)

Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Crizotinib, 2. Mai 2013

Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Afatinib, 8. Mai 2014

- zu 4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien und Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien für die vorliegende Indikation sowie den Stellungnahmen maßgeblicher medizinischer Fachgesellschaften abgebildet.

Laut der vorliegenden Evidenz profitieren Patienten mit NSCLC ohne Vorbehandlung grundsätzlich von einer Platin-basierten Kombinationschemotherapie mit einem Drittgenerationszytostatikum im Sinne einer Verlängerung des Gesamtüberlebens.

Für Patienten mit NSCLC, bei denen nach einer (Platin-basierten) Erstlinienchemotherapie eine weitere antineoplastische Therapie angezeigt ist, stehen auf Basis der vorliegenden Evidenz mit Docetaxel, Pemetrexed, Erlotinib, Gefitinib und Crizotinib, teilweise in Abhängigkeit von vorliegenden Driver-Mutationen, mehrere Therapieoptionen zur Verfügung. Eine Überlegenheit im therapeutischen Nutzen für Gefitinib oder Erlotinib gegenüber Docetaxel oder Pemetrexed bei Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen lässt sich aus der vorliegenden Evidenz nicht ableiten, weshalb diese als alternative Vergleichstherapien bestimmt worden sind. Für Patienten mit aktivierenden ALK-Mutationen sieht der G-BA neben Crizotinib auch eine Chemotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed als zweckmäßige Vergleichstherapie an, da in der Versorgung noch nicht flächendeckend alle Patienten routinemäßig auf aktivierende ALK-Mutationen untersucht werden.

Das zugelassene Anwendungsgebiet von Nintedanib umfasst nur Patienten mit NSCLC, die eine Adenokarzinom-Histologie aufzeigen und nach einer Erstlinienchemotherapie grundsätzlich für eine Therapie mit Docetaxel geeignet sein müssen. Das Patientenkollektiv zeichnet sich also durch einen vergleichsweise guten Allgemeinzustand und das gehäufte Auftreten bestimmter Treibermutationen (z.B. aktivierende EGFR- und ALK-Mutationen) aus.

#### Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Die Bewertung des G-BA basiert auf den vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier zum Nachweis des Zusatznutzens vorgelegten Daten der Pivotal-Studie LUME-Lung 1.

Bei der Studie LUME-Lung 1 handelt es sich um eine randomisierte doppelblinde Phase-III-Studie, welche die Wirksamkeit von Nintedanib in Kombination mit Docetaxel bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem NSCLC nach Versagen einer Erstlinienchemotherapie untersuchte. Bei Studienbeginn befand sich die Mehrheit der Patienten im Tumorstadium IV, etwa 70 % der Patienten wies einen ECOG<sup>2</sup>-Performance Status von 1 auf. Der Anteil von Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen war gering (ca. 7 %). Patienten mit symptomatischer ZNS-Metastasierung zu Studienbeginn wurden gemäß den Ausschlusskriterien der Studie LUME-Lung 1 nicht untersucht.

Insgesamt wurden 1314 Patienten einer Behandlung mit Nintedanib plus Docetaxel oder Placebo plus Docetaxel randomisiert zugeteilt. Von diesen Patienten wiesen 658 ein Adenokarzinom auf. Da Nintedanib in Kombination mit Docetaxel nur für Patienten mit Adenokarzinom-Histologie zugelassen ist, wurde für die vorliegende Nutzenbewertung lediglich die entsprechende Teilpopulation dieser Patienten berücksichtigt. Der überwiegende Teil der Studienpatienten war nicht auf vorhandene Treibermutationen (insbesondere aktivierende EGFR-Mutationen) getestet. Inwieweit dies noch dem deutschen Versorgungskontext entspricht, ist unklar. Die Studienergebnisse werden dadurch jedoch nicht in Frage gestellt.

Nintedanib wurde in einer Dosis von zweimal täglich 200 mg an den Tagen 2 bis 21 jedes 21-tägigen Behandlungszyklus eingesetzt. Die Placebo-Gabe im Vergleichsarm erfolgte analog zum Interventionsarm. In beiden Behandlungsgruppen wurde Docetaxel in einer Dosierung von 75 mg/m<sup>2</sup> intravenös an Tag 1 jedes 21-tägigen Behandlungszyklus verabreicht. Die Studienmedikation sollte

---

<sup>2</sup> Eastern Cooperative Oncology Group

fortgesetzt werden bis eine Krankheitsprogression festgestellt wurde oder nichtakzeptable unerwünschte Ereignisse (UE) auftraten.

Primärer Endpunkt der Studie LUME-Lung 1 war das progressionsfreie Überleben (PFS). Die Daten aller Patienten flossen auch nach der Beendigung der Studienmedikation in die Auswertung des Gesamtüberlebens ein. Die Erhebung anderer Daten erfolgte endpunktspezifisch über das Behandlungsende hinaus. UE wurden bis 28 Tage nach dem Behandlungsende erhoben. Daten zur Symptomatik und Lebensqualität wurden bis zur ersten Follow-up Visite ca. 6 bis 8 Wochen nach Beendigung der Studienmedikation erfasst. Die Studie LUME-Lung 1 war zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung noch nicht abgeschlossen, die Daten im Dossier basieren auf den Analysen des 2. Datenschnittes.

Für den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein Hinweis auf Effektmodifikation durch das Merkmal *Vorliegen von asymptomatischen Hirnmetastasen zu Behandlungsbeginn*. Nur Patienten ohne Hirnmetastasen zeigten ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Nintedanib. Zusätzlich zeigten sich für dieses Merkmal Belege auf Effektmodifikation in der Endpunktkategorie Morbidität (Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik). Für die Endpunkte Appetitverlust sowie Übelkeit und Erbrechen wurden statistisch signifikante Nachteile einer Therapie mit Nintedanib bei Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen deutlich.

Der Anteil der Studienteilnehmer mit asymptomatischen Hirnmetastasen zu Studienbeginn ist allerdings zu gering, um gesicherte Aussagen isoliert für diese Patientensubgruppe treffen zu können (49 von 658). Dies zeigt sich insbesondere am breiten Konfidenzintervall des Effektschätzers für den Endpunkt Gesamtüberleben. Weiterhin stellt sich die Gruppe der Patienten mit Hirnmetastasen in der Versorgungspraxis als äußerst heterogen bezüglich Anzahl und Lokalisation der Metastasen dar und vielfach ist zu Beginn einer Zweitlinientherapie nicht bekannt, ob ein Patient asymptomatische Hirnmetastasen aufzeigt. Es ist deshalb sowohl aus methodischer Sicht als auch aus Versorgungssicht sachgerecht, den Zusatznutzen von Nintedanib für eine Gesamtpopulation im Anwendungsgebiet zu bestimmen und nicht in zwei Subgruppen zu differenzieren.

Es kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass Patienten mit zu Behandlungsbeginn asymptomatischen Hirnmetastasen nicht von einer Behandlung mit Nintedanib profitieren. Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund der Relevanz dieser Patientengruppe in der Versorgungspraxis als kritisch anzusehen und sollte deshalb bei der Entscheidung für eine palliative Therapie berücksichtigt werden.

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Nintedanib in Kombination mit Docetaxel für das zugelassene Anwendungsgebiet wie folgt bewertet:

Für Nintedanib in Kombination mit Docetaxel liegt ein Hinweis für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel vor.

Begründung:

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Nintedanib in Kombination mit Docetaxel auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als „gering“ ein.

Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapie relevanten Nutzens, da eine statistisch signifikante, aber gering ausgeprägte Verlängerung der medianen Überlebensdauer festzustellen ist.

Ergebnisse der Studie LUME-Lung 1 auf Endpunktebene:

## **Mortalität**

### Gesamtüberleben

Die mediane Überlebenszeit unter der Kombination aus Nintedanib und Docetaxel betrug 12,6 Monate versus 10,3 Monate unter Placebo plus Docetaxel (HR = 0,83; 95 % KI [0,70; 0,99]; p = 0,036). Die Behandlung mit Nintedanib führte damit zu einer statistisch signifikanten Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens um 2,3 Monate.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein Hinweis auf Effektmodifikation durch das Merkmal *Vorliegen von asymptomatischen Hirnmetastasen zu Behandlungsbeginn* (Interaktionstest  $p = 0,125$ ).

*Patienten ohne Hirnmetastasen zu Behandlungsbeginn*

Die mediane Überlebenszeit unter der Kombination aus Nintedanib und Docetaxel betrug 13,5 Monate versus 10,3 Monate unter Placebo plus Docetaxel (HR = 0,80; 95 % KI [0,67; 0,96];  $p = 0,015$ ). Die Behandlung mit Nintedanib führte damit zu einer statistisch signifikanten Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens um 3,2 Monate.

*Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen zu Behandlungsbeginn*

Für Patienten mit Hirnmetastasen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

## **Morbidität**

### Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben (PFS) war der primäre Endpunkt der Studie. Das mediane PFS betrug 4,2 Monate unter der Kombination aus Nintedanib und Docetaxel versus 2,8 Monate im Kontrollarm unter Placebo plus Docetaxel (HR = 0,84; 95 % KI [0,71; 1,00];  $p = 0,049$ ). Daraus ergibt sich ein Unterschied von 1,4 Monaten zugunsten der Behandlung im Interventionsarm.

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den sekundären Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Weiterhin erfolgte die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" beim PFS nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren.

### Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen)

*Diarrhoe:* Für den Endpunkt Diarrhoe zeigte sich für die Zeit bis zur Verschlechterung des Symptoms ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Nintedanib [2,1 Monate in der Interventionsgruppe versus 4,2 Monate in der Kontrollgruppe (HR = 1,9; 95 % KI [1,54; 2,34];  $p < 0,001$ )].

*Appetitverlust:* Für den Endpunkt Appetitverlust waren keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollgruppe festzustellen. Es zeigte sich allerdings ein Beleg auf Effektmodifikation durch das Merkmal *Vorliegen von asymptomatischen Hirnmetastasen zu Behandlungsbeginn* (Interaktionstest  $p = 0,043$ ).

*Patienten ohne Hirnmetastasen zu Behandlungsbeginn*

In der Gruppe der Patienten ohne Hirnmetastasen lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen vor.

*Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen zu Behandlungsbeginn*

Für Patienten mit Hirnmetastasen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Behandlung mit Nintedanib. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung des Endpunktes Appetitverlust betrug 1,6 Monate unter der Kombination aus Nintedanib und Docetaxel versus 2,8 Monate im Kontrollarm unter Placebo plus Docetaxel (HR = 2,35; 95 % KI [1,12; 4,94];  $p = 0,024$ ).

*Übelkeit und Erbrechen:* Für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen zeigte sich für die Zeit bis zur Verschlechterung des Symptoms ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Nintedanib [2,8 Monate in der Interventionsgruppe versus 3,8 Monate in der Kontrollgruppe (HR = 1,23; 95 % KI [1,00; 1,50];  $p = 0,047$ )].

Für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen zeigte sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal *Vorliegen von asymptomatischen Hirnmetastasen zu Behandlungsbeginn* (Interaktionstest  $p = 0,031$ ).

*Patienten ohne Hirnmetastasen zu Behandlungsbeginn*

In der Gruppe der Patienten ohne Hirnmetastasen lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen vor.

*Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen zu Behandlungsbeginn*

Für Patienten mit Hirnmetastasen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Behandlung mit Nintedanib. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung des

Endpunktes Übelkeit und Erbrechen betrug 1,6 Monate unter der Kombination aus Nintedanib und Docetaxel versus 4,1 Monate im Kontrollarm unter Placebo plus Docetaxel (HR = 2,72; 95 % KI [1,26; 5,86]; p = 0,011).

Für die Endpunkte Dyspnoe, Fatigue, Schlaflosigkeit, Schmerzen und Obstipation zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

#### Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik (EORTC QLQ-LC13 Symptomskalen)

*Schmerzen (Arm/Schulter):* Für den Endpunkt Schmerzen (Arm/Schulter) zeigte sich für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nintedanib. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung des Endpunktes Schmerzen (Arm/Schulter) betrug 5,8 Monate unter der Kombination aus Nintedanib und Docetaxel versus 4,2 Monate im Kontrollarm unter Placebo plus Docetaxel (HR = 0,80; 95 % KI [0,63; 1,00]; p = 0,046).

Für die Endpunkte Bluthusten, Dyspnoe, Haarausfall, Husten, Mundschmerzen, Periphere Neuropathie, Schluckbeschwerden, Schmerzen (Brust) und Schmerzen (andere) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

#### Gesundheitszustand über die VAS (visuelle Analogskala) des EQ-5D

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppe.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

#### Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen)

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollgruppe.

### **Nebenwirkungen**

Hinsichtlich der Endpunkte UEs CTCAE-Grad  $\geq 3$ , SUEs gesamt und Therapieabbrüche aufgrund von UEs zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

#### Fazit:

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Nintedanib in Kombination mit Docetaxel auf Basis einer Gesamtschau der Effekte auf patientenrelevante Endpunkte unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als „gering“ ein.

Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens, da eine statistisch signifikante, aber gering ausgeprägte Verlängerung der medianen Überlebensdauer (Gesamtüberleben) aus den vom pharmazeutischen Unternehmer für die Nutzenbewertung vorgelegten Daten der Phase-III-Studie LUME-Lung 1 hervorgeht.

Die negativen und positiven Effekte einer Therapie mit Nintedanib, eine kürzere Zeitspanne bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptome Diarrhoe sowie Übelkeit und Erbrechen, eine längere Zeitspanne bis zur Verschlechterung der Schmerzsymptomatik (Arm/Schulter) sind nicht in einer Weise ausgeprägt, die Einschätzung zum therapielevanten Nutzen infrage zu stellen. In Bezug auf Endpunkte der Kategorie Lebensqualität und Nebenwirkungen ergibt sich kein Hinweis auf einen Nachteil für eine Therapie mit Nintedanib.

Die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens wird aufgrund des Vorliegens einer für die Nutzenbewertung geeigneten Studie als „Hinweis“ eingestuft.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Der G-BA legt seinem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen unter Berücksichtigung der Analysen des IQWiG zugrunde. Die genannte Spanne berücksichtigt Unsicherheiten in der Datenlage und spiegelt die bei der Herleitung der Patientenzahlen erhaltenen minimalen und maximalen Werte wider. Aufgrund der vorliegenden Unsicherheit der Datengrundlage sind präzisere Angaben nicht möglich.

### 2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Nintedanib darf nur durch in der Therapie von Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärzte für Innere Medizin und Pneumologie oder Fachärzte für Lungenheilkunde und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass Patienten mit zu Behandlungsbeginn asymptomatischen Hirnmetastasen nicht von einer Behandlung mit Nintedanib profitieren.

Auch Patienten mit zu Behandlungsbeginn symptomatischen Hirnmetastasen sind vom zugelassenen Anwendungsgebiet von Nintedanib mit umfasst. Da diese Patientengruppe jedoch in der Studie LUME-Lung 1 nicht untersucht wurde, liegen keine Daten zur Bewertung des Nutzens von Nintedanib für diese Patienten vor.

### 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Mai 2015). Der Kostenangabe für die Behandlung mit Nintedanib wird die entsprechend der Fachinformation für Vargatef® (Stand: März 2015) empfohlene Dosierung zugrunde gelegt. Der Kostenberechnung für Wirkstoffe, die in Abhängigkeit vom Körpergewicht dosiert werden, wird ein Standardpatient (gemäß Mikrozensus 2013) mit einer Körperoberfläche von 1,89 m<sup>2</sup> und einem Gewicht von 76,3 kg zugrunde gelegt.

#### Kosten der Arzneimittel:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130a und § 130 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 bzw. nach Stückzahl bei einzeln abgeteilten Darreichungsformen wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

#### Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten, für die Applikation des Arzneimittels (z.B. Infusionsbehältnisse, Infusionsbestecke), für die Kontrolle des Behandlungserfolgs bzw. des Krankheitsverlaufs, sowie für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen wie z. B. Blutbildbestimmungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Anwendungen im Verlauf einer onkologischen Behandlung hinausgehen) anfallende Kosten sowie ärztliche Honorarleistungen werden nicht berücksichtigt.

## **3. Bürokratiekosten**

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 pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 6. Dezember 2013, eingegangen am 10. Dezember 2013, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 11. Februar 2014 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 19. Februar 2014 statt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 27. November 2014 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß 5. Kapitel § 11 Absatz 2 VerfO eine formale Vorprüfung auf Vollständigkeit des Dossiers vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde am 30. Dezember 2014 eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO des Wirkstoffs Nintedanib ist der 1. Januar 2015.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 2. Januar 2015 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 30. März 2015 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. April 2015 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. April 2014.

Die mündliche Anhörung fand am 11. Mai 2015 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 Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 9. Juni 2015 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 18. Juni 2015 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

#### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
Unterausschuss Arzneimittel	11. Februar 2014	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	27. Januar 2015	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
AG § 35a	5. Mai 2015	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	11. Mai 2015	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	19. Mai 2015 2. Juni 2015	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	9. Juni 2015	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	18. Juni 2015	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 18. Juni 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken