

# 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 3. September 2015

## Inhalt

1.	Rechtsgrundlage .....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3.	Bürokratiekosten .....	9
4.	Verfahrensablauf .....	9

## 1. Rechtsgrundlage

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

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist nachzuweisen.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V). Die Bewertung des G-BA 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

Für Nintedanib (Handelsname Vargatef<sup>®</sup>) wurde am 21. November 2014 eine Zulassung 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 erteilt. Vargatef<sup>®</sup> wurde am 1. Januar 2015 in den Verkehr gebracht.

Der Wirkstoff Nintedanib hat zudem am 15. Januar 2015 die Zulassung für das Anwendungsgebiet „Nintedanib (Ofev<sup>®</sup>) wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung der idiopathischen Lungenfibrose (IPF)“ erhalten und das Arzneimittel mit dem Handelsnamen Ofev<sup>®</sup> wurde am 15. März 2015 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 16. März 2015 wurde ein Dossier gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. Kapitel 5 § 8 Nr. 1 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für den Wirkstoff Nintedanib mit dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet „Nintedanib (Ofev<sup>®</sup>) wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung der idiopathischen Lungenfibrose (IPF)“ beim G-BA eingereicht.

Nintedanib (Ofev<sup>®</sup>) zur Behandlung der idiopathischen Lungenfibrose ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G15-03) beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Juni 2015 zusammen mit der Bewertung des IQWiG 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 seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in 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

### Ausmaß des Zusatznutzens

Zur Beantwortung der Fragestellung zum Ausmaß des Zusatznutzens von Nintedanib werden die Ergebnisse der zulassungsbegründenden Studien INPULSIS-1 und INPULSIS-2 herangezogen.

Bei den INPULSIS-Studien handelt es sich um zwei designgleiche, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studien zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Nintedanib bei Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose über einen Zeitraum von 52 Wochen.

Eingeschlossen wurden Patienten älter als 40 Jahre mit bestätigter idiopathischer Lungenfibrose und einer forcierten Vitalkapazität (FVC) von mindestens 50%. Die tatsächlichen Studienpatienten wiesen jedoch hinsichtlich der FVC im Mittel noch ca. 80 % des Sollwerts auf und sind daher in ihrer Lungenfunktion als nur wenig eingeschränkt anzusehen.

Insgesamt wurden 1066 Patienten im Verhältnis von 3:2 in die Behandlungsarme Nintedanib (INPULSIS-1: 309 Patienten; INPULSIS-2: 331 Patienten) und Placebo (INPULSIS-1: 206 Patienten; INPULSIS-2: 220 Patienten) randomisiert.

Die Patienten wurden fachinformationskonform<sup>2</sup> mit oral zweimal täglich 150 mg Nintedanib oder entsprechenden Placebo behandelt, wobei eine Reduktion der Dosis auf 100 mg und auch eine Unterbrechung der Therapie gemäß Studienprotokoll möglich war.

Primärer Endpunkt der INPULSIS-Studien war jeweils die jährliche Abnahme der forcierten Vitalkapazität. Sekundäre Endpunkte waren Mortalität und respiratorisch bedingter Tod, die Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation, sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse.

Für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens wurden insbesondere die mittels einer Random-Effects-Metaanalyse gepoolten Ergebnisse der beiden INPULSIS-Studien herangezogen, sofern der Test auf Heterogenität zum Ergebnis hatte, dass eine gemeinsame Betrachtung der Ergebnisse adäquat ist ( $I^2 < 50\%$ ).

Zusammenfassend wird das Ausmaß des Zusatznutzens von Nintedanib wie folgt bewertet:

Für erwachsene Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose (IPF) liegt für Nintedanib ein geringer Zusatznutzen vor.

### Begründung:

#### **Mortalität**

##### *Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache und Zeit bis zum respiratorischen Tod*

Der Anteil der Patienten, die innerhalb des Beobachtungszeitraums von 52 Wochen in den jeweiligen Studienarmen verstorben sind, unterscheidet sich nicht statistisch signifikant in den Studien INPULSIS-1 und INPULSIS-2. Aufgrund der geringen Studiendauer und des Einschlusses von Patienten mit überwiegend nur mäßig eingeschränkter Lungenfunktion (insbesondere FVC im Mittel noch ca. 80% des Sollwerts) traten sowohl im Interventions- als auch im Vergleichsarm auch in der gepoolten Analyse beider Studien nur sehr wenige

---

<sup>2</sup> Fachinformation Ofev<sup>®</sup> (Stand: Januar 2015).

Ereignisse auf. Insgesamt 5,5% der Patienten im Nintedanib-Arm und 7,8% der Patienten im Placeboarm verstarben während der Studie (Hazard Ratio (HR): 0,70; 95%-Konfidenzintervall (KI): [0,43; 1,12];  $p = 0,13$ ), wobei 3,8%, beziehungsweise 5,0% der Patienten aufgrund eines respiratorischen Ereignisses verstarben (HR: 0,74; 95%-KI: [0,41; 1,33];  $p = 0,31$ ).

In den INPULSIS-Studien konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollarmen für den Endpunkt Mortalität ermittelt werden.

## **Morbidität**

*Zeit bis zur ersten (adjudizierten) akuten Exazerbation und Zeit bis zur ersten (adjudizierten) akuten Exazerbation (nur schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs))*

Die Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation war definiert als Zeit zwischen Randomisierung und dem Auftreten einer erheblichen akuten Verschlechterung der klinischen Situation des Patienten, hervorgerufen durch die zugrundeliegende IPF. Unter anderem musste dazu eine Zunahme der Dyspnoe zu verzeichnen sein und neue pulmonale Infiltrate oder andere Anomalien im Computertomogramm zu erkennen sein. Der Endpunkt wurde vom jeweiligen Prüfarzt als unerwünschtes Ereignis erhoben und im Nachgang zusätzlich durch ein unabhängiges Fachgremium (Independent Adjudication Committee, IAC) adjudiziert.

Hinsichtlich des Anteils der Patienten, bei denen innerhalb von 52 Wochen eine akute Exazerbation aufgetreten ist, zeigten sich statistisch signifikante Vorteile von Nintedanib gegenüber Placebo für die INPULSIS-2 Studie (HR: 0,38; 95%-KI: [0,19; 0,77];  $p = 0,005$ ; adjudiziert: HR: 0,20; 95%-KI: [0,07; 0,56];  $p = 0,002$ ), nicht jedoch für die INPULSIS-1 Studie (HR: 1,15; 95%-KI: [0,54; 2,42];  $p = 0,6728$ ; adjudiziert: HR: 0,55; 95%-KI: [0,20; 1,54];  $p = 0,2551$ ). Bei der gepoolten Auswertung der Ereignisse in beiden Studien liegt ein Vorteil bei den durch das IAC bestätigten oder vermuteten adjudizierten Exazerbationen vor (HR: 0,33; 95%-KI: [0,12; 0,90];  $p = 0,0299$ ).

Für den Endpunkt adjudizierte akute Exazerbationen ist die Aussagesicherheit allerdings eingeschränkt, da ein hohes Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene vorliegt. Da dem IAC für die Adjudizierung auch sämtliche Daten zu unerwünschten Ereignissen vorlagen, ist fraglich, ob damit eine ausreichende Verblindung der Gruppenzugehörigkeit im Adjudizierungsprozess aufrechterhalten blieb.

Trotz der Heterogenität der Effekte in den beiden designgleichen Studien INPULSIS-1 und -2 geht der G-BA davon aus, dass hinsichtlich der akuten Exazerbationen der IPF ein Zusatznutzen von Nintedanib vorliegt. Aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten ist das Ausmaß des Zusatznutzens jedoch als gering einzustufen.

## *Jährliche Abnahme der forcierten Vitalkapazität (FVC)*

Der primäre Endpunkt sowohl der INPULSIS-1 als auch der INPULSIS-2 Studie war die spirometrisch erhobene forcierte Vitalkapazität (FVC). Bei der FVC handelt es sich um ein Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt Mortalität, allerdings liegt keine ausreichende Validierung des Surrogatendpunkts vor. Unter Therapie mit Nintedanib verringerte sich die FVC nach 52 Wochen konsistent über beide Studien hinweg statistisch signifikant weniger als unter Placebo (gepoolte Auswertung: Mittelwertdifferenz (MWD): 109,94; 95%-KI: [75,92; 143,97];  $p < 0,0001$ ). Die Patientenrelevanz einer Verringerung der jährlichen Abnahme der FVC um etwas mehr als 100 mL ist unklar, insbesondere bei dem in den INPULSIS-Studien untersuchten Patientenkollektiv mit nur geringer Einschränkung der Lungenfunktion.

Die Darstellung der Ergebnisse zu diesem Endpunkt erfolgt wegen der nicht ausreichenden Validierung lediglich ergänzend.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

#### *Lebensqualität (St. George´s Respiratory Questionnaire (SGRQ))*

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in den INPULSIS-Studien mittels des für chronische Lungenerkrankungen validierten Fragebogens St. George´s Respiratory Questionnaire (SGRQ) erhoben. Als adäquates Responsekriterium wurde eine Verringerung des Gesamtscores um 4 Punkte gewählt.

Nach 52 Wochen zeigte ein statistisch signifikant geringerer Anteil an Patienten in der INPULSIS-2 Studie unter Therapie mit Nintedanib eine Verschlechterung um mindestens 4 Punkte als unter Placebo (Risk Ratio (RR): 1,49; 95%-KI: [1,05; 2,11];  $p = 0,0218$ ). Die Veränderung der Mittelwertdifferenz (MWD) war ebenfalls statistisch signifikant (MWD: -2,69; 95%-KI: [-4,95; -0,43];  $p = 0,0197$ ). In der INPULSIS-1 Studie lag jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.

Die Ergebnisse zur IPF-spezifischen Version des SGRQ sind aufgrund der unklaren Validität der aus den Daten des SGRQs mittels einer Transformationsgleichung errechneten Daten nicht zur Bestimmung des Zusatznutzens geeignet.

#### *Lebensqualität (Shortness of Breath Questionnaire (SOBQ) und Cough and Sputum Assessment Questionnaire (CASA-Q))*

Die Ergebnisse der weiteren, zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität verwendeten, im vorliegenden Kontext relevanten Instrumente (Shortness of Breath Questionnaire (SOBQ) und Cough and Sputum Assessment Questionnaire (CASA-Q)) zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen auf.

#### *Patient´s Global Impression of Change (PGI-C)*

Mittels des patientenberichteten PGI-C wurde die Veränderung des respiratorischen Zustands zwischen Studienbeginn und Woche 52 erhoben. Als PGI-C Responder wurden Patienten gewertet, die in diesem Zeitraum keine Verschlechterung ihres Zustands berichteten. In der gepoolten Auswertung der Ergebnisse ergab sich hinsichtlich der Responder ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nintedanib (RR: 1,13; 95%-KI: [1,01; 1,25];  $p = 0,03$ ).

Das gewählte Responsekriterium ist jedoch nicht validiert. Darüber hinaus wird auch die retrospektive Einschätzung des Zustands über einen Zeitraum von 52 Wochen kritisch gesehen.

Die Ergebnisse zu der Endpunktkategorie Lebensqualität werden trotz der Ergebnisunsicherheiten unterstützend zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen.

### **Nebenwirkungen**

Den positiven Effekten von Nintedanib stehen unerwünschte Ereignisse gegenüber. In der INPULSIS-1 Studie (RR: 1,09; 95%-KI: [1,03; 1,15];  $p < 0,001$ ) und bei der gepoolten Darstellung der Ergebnisse beider Studien (RR: 1,06; 95%-KI: [1,03; 1,11];  $p = 0,001$ ) lag ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Nintedanib hinsichtlich der Gesamtrate

an unerwünschten Ereignissen vor. Ebenso musste in der INPULSIS-1 Studie ein statistisch signifikant größerer Anteil der Patienten im Interventionsarm die Behandlung aufgrund eines unerwünschten Ereignisses abbrechen (RR: 1,95; 95%-KI: [1,24; 3,06]; p = 0,002).

Zu den weiteren Gesamtraten (u. a. unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad  $\geq 3$ , schwerwiegende unerwünschte Ereignisse) lagen entweder keine verwertbaren Daten vor, oder es wurde kein statistisch signifikanter Unterschied ermittelt. Eine mögliche Doppelerfassung der akuten Exazerbationen im Rahmen der unerwünschten Ereignisse, die zu einem Therapieabbruch führten, als auch im Rahmen der Endpunktkategorie Morbidität, mindert zusätzlich die Aussagekraft der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen.

Als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse wurden im Studienprotokoll a priori die gastrointestinale Nebenwirkungen Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit und Gewichtsverlust definiert. Mit Ausnahme der Appetitlosigkeit (RR: 1,23; 95%-KI: [0,66; 2,29]; p = 0,521) und des Gewichtsverlusts (RR: 1,27; 95%-KI: [0,67; 2,42]; p = 0,467) in der INPULSIS-1 Studie traten die unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse studienübergreifend und in der gepoolten Auswertung statistisch signifikant häufiger unter Behandlung mit Nintedanib auf. Die für die Zulassung von Nintedanib zuständige europäische Zulassungsbehörde EMA (European Medicines Agency) weist im EPAR<sup>3</sup> neben den gastrointestinalen Nebenwirkungen und hierbei insbesondere der Diarrhoe auch auf das leberschädigende Potenzial von Nintedanib hin, welches sich in den Zulassungsstudien in einem signifikant höheren Anteil an Patienten mit erhöhten Transaminasewerten ausdrückte.

In der Gesamtschau werden die Nebenwirkungen als für die Patienten bedeutend eingestuft. Insbesondere auch unter Berücksichtigung der vorliegenden Schwere der Erkrankung und in Hinblick auf die Vorteile bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie der mangelnden alternativen Therapieoptionen, führen diese bedeutenden Nebenwirkungen in der Bewertung des G-BA jedoch nicht zu einer Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens.

## Fazit

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Nintedanib 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.

Es handelt 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 Verringerung von Symptomen der Erkrankung hinsichtlich der Zeit bis zur ersten adjudizierten Exazerbation, unterstützt durch positive Ergebnisse hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erreicht wird.

In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse zur Mortalität, der Morbidität und Lebensqualität und der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen ergibt sich für Nintedanib jedoch keine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens, insbesondere keine Verlängerung der Lebensdauer, keine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung und keine relevante Vermeidung schwerwiegender

---

<sup>3</sup> European Public Assessment Report zu Ofev<sup>®</sup>; Stand: November 2014 ([http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/003821/WC500182476.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003821/WC500182476.pdf)).

Nebenwirkungen. Deshalb ist eine Einstufung als beträchtlicher Zusatznutzen nicht gerechtfertigt.

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

ca. 7 550 (2 080 bis 19 700) Patienten

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 hier genannte Spanne berücksichtigt Unsicherheiten in der ohnehin äußerst begrenzten und qualitativ nicht hochwertigen Datenlage und spiegelt die bei der Herleitung der Patientenzahlen erhaltenen minimalen und maximalen Werte wider.

## 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<sup>®</sup> (Wirkstoff: Nintedanib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 29. Juli 2015):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003821/WC500182474.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003821/WC500182474.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Nintedanib darf nur durch in der Therapie von Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose (IPF) erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Pneumologie oder Fachärzte für Lungenheilkunde erfolgen.

## 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. August 2015). Der Kostenangabe für die Behandlung mit Nintedanib wird die entsprechend der Fachinformation für Ofev<sup>®</sup> (Stand: Januar 2015) empfohlene Dosierung 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:

Es wurden 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 Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Regelmäßige Laborleistungen, wie z. B. Blutbildbestimmungen oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf einer onkologischen Behandlung hinausgehen, wurden nicht berücksichtigt.

Ärztliche Behandlungskosten sowie für Routineuntersuchungen (z. B. regelmäßige Laborleistungen wie z. B. Blutbildbestimmungen) anfallende Kosten sowie ärztliche Honorarleistungen werden nicht abgebildet. Die unterschiedliche Behandlungsdauer der einzelnen Therapieregime kann unterschiedliche Häufigkeiten dieser Leistungen bedingen.

### **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 5. Juni 2014 (eingegangen am 10. Juni 2014) eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV angefordert. Das Beratungsgespräch fand am 13. August 2014 statt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 16. Februar 2015 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 16. März 2015 eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO des Wirkstoffs Nintedanib mit dem Handelsnamen Ofev<sup>®</sup> ist der 15. März 2015.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 15. Juni 2015 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. Juli 2015.

Die mündliche Anhörung fand am 28. Juli 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 25. August 2015 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 3. September 2015 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG § 35a	15. Juli 2014 29. Juli 2014 5. August 2014	Beratung der Fragen aus den Beratungsanforderungen nach § 8 AM-NutzenV
Unterausschuss Arzneimittel	12. August 2014	Beratung und Konsentierung der Antworten zu den Beratungsanforderungen
Unterausschuss Arzneimittel	8. April 2015	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
Unterausschuss Arzneimittel	9. Juni 2015	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	21. Juli 2015	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	28. Juli 2015	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	4. August 2015 18. August 2015	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	25. August 2015	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage
Plenum	3. September 2015	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 3. September 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken