

Tragende Gründe



zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Nintedanib (Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze)

Vom 17. Oktober 2019

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	4
	2.1.4 Kurzfassung der Bewertung.....	11
	2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	12
	2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	12
	2.4 Therapiekosten	13
3.	Bürokratiekosten	14
4.	Verfahrensablauf	14

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 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 wurde am 15. März 2015 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet. Nintedanib 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.

In seiner Sitzung am 3. September 2015 hat der G-BA über die Nutzenbewertung von Nintedanib im vorliegenden Anwendungsgebiet gemäß § 35a SGB V beschlossen.

Übersteigt der Umsatz des Arzneimittels für seltene Leiden mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro, hat der pharmazeutische Unternehmer innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss Nachweise nach § 5 Absatz 1 bis 6 zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Der pharmazeutische Unternehmer wurde über die Überschreitung der 50 Millionen Euro Umsatzgrenze unterrichtet mit Schreiben vom 11. Januar 2019 und zur Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V aufgefordert. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 VerfO am 10. April 2019 das abschließende Dossier fristgerecht beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Juli 2019 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 (IQWiG Nr. A19-36) und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung 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 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 Erwachsenen zur Behandlung der idiopathischen Lungenfibrose (IPF).

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose

Pirfenidon (nur für Patienten mit leichter bis mittelschwerer idiopathischer Lungenfibrose entsprechend der Zulassung)

oder Best-Supportive-Care

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

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 dagegensprechen.

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. Zur Behandlung der idiopathischen Lungenfibrose sind folgende Arzneimittel zugelassen:

Pirfenidon (Esbriet®), Methylprednisolon, Prednisolon, Prednison

- zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommen in der Behandlung der idiopathischen Lungenfibrose grundsätzlich Maßnahmen zur Unterstützung der Atemfunktion (Langzeit-Sauerstofftherapie, Pulmonale Rehabilitation, Physikalische Therapie (i.S. der Heilmittel-RL)) in Frage.

Eine Lungentransplantation kommt für Patienten mit idiopathischer pulmonaler Fibrose grundsätzlich als Therapieoption in Betracht. Vor dem Hintergrund, dass es sich bei der idiopathischen pulmonalen Fibrose überwiegend um eine Erkrankung des höheren Lebensalters handelt, 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 Patienten laut vorliegendem Anwendungsgebiet ausgegangen werden.

- zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

Für den Wirkstoff Pirfenidon wurde für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit leichter bis mittelschwerer idiopathischer Lungenfibrose mit Beschluss vom 15.03.2012 ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt.

- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Indikation wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet. Für erwachsene Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose stehen die oben genannten medikamentösen und nicht-medikamentösen Therapieoptionen zur Verfügung. In der vorliegenden Evidenz werden eine Arzneimitteltherapie mit Pirfenidon sowie symptomatische Therapien der idiopathischen Lungenfibrose zur Unterstützung der Atemfunktion, z. B. durch Physikalische Therapie empfohlen. Bei der idiopathischen Lungenfibrose erfolgt die Behandlung entweder mit Pirfenidon (nur für Patienten mit leichter bis mittelschwerer idiopathischer Lungenfibrose entsprechend der Zulassung) oder patientenindividuell zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität im Sinne von Best-Supportive-Care (BSC).

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Nintedanib wie folgt bewertet:

Für Nintedanib liegt zur Behandlung der idiopathischen Lungenfibrose bei Erwachsenen ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen vor.

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Nintedanib wurden die drei zulassungsbegründenden RCTs INPULSIS-1, INPULSIS-2, TOMORROW sowie Studie 1199.187 herangezogen.

Bei den Studien INPULSIS-1 und INPULSIS-2 handelt es sich um randomisierte, kontrollierte, doppelt verblindete Phase-III-Studien mit identischem Studiendesign und einer Behandlungsdauer von jeweils 52 Wochen. In der Studie INPULSIS-1 wurden insgesamt 515 Patienten im Verhältnis 3:2 auf den Interventionsarm (Nintedanib + Best-Supportive-Care (BSC); N=309) oder den Vergleichsarm (Placebo + BSC; N=206) randomisiert. In der Studie INPULSIS-2 wurden insgesamt 551 Patienten im Verhältnis 3:2 einer Behandlung mit Nintedanib + BSC (N=331) oder Placebo + BSC (N=220) zugeteilt.

Die Studie 1199.187 ist eine randomisierte (Verhältnis 1:1) kontrollierte, doppelt verblindete Phase-IIIb-Studie zum Vergleich von Nintedanib vs. Placebo. Ursprünglich war sie auf eine Behandlungsdauer von 52 Wochen angelegt. Im Rahmen eines globalen Amendments wurde die 2-armige verblindete Phase auf 24 Wochen verkürzt. In die Studie 1199.187 wurden insgesamt 113 Patienten eingeschlossen (Nintedanib + BSC; N=56, Placebo + BSC; N=57).

Die Studie TOMORROW (N=173) ist eine 5-armige, randomisierte (Verhältnis 1:1:1:1:1) kontrollierte, doppelt verblindete Phase-II-Dosisfindungsstudie mit einer Studiendauer von 52 Wochen. Von den 5 Armen werden die Studienarme Placebo (N=87) sowie Nintedanib 150 mg 2-mal täglich (N=86) in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen.

In die Studien INPULSIS-1, INPULSIS-2, TOMORROW und 1199.187 wurden jeweils Patienten ≥ 40 Jahre mit diagnostizierter idiopathischer Lungenfibrose und einer forcierten Vitalkapazität (FVC) von mindestens 50% eingeschlossen. 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.

Die Behandlung mit Nintedanib erfolgte in allen 4 Studien gemäß Fachinformation mit der 2-mal täglichen 150 mg Dosierung. Beim Auftreten von UEs war in allen Studien eine Dosisreduktion auf 100 mg Nintedanib 2-mal täglich oder eine Therapieunterbrechung vorgesehen. In den beiden INPULSIS-Studien sowie in Studie 1199.187 war nach Abklingen der UEs eine Re-Eskalation der Dosierung auf 150 mg 2-mal täglich vorgesehen bzw. eine Wiederaufnahme der Therapie vorzugsweise mit der reduzierten (100 mg 2-mal täglich) oder auch der ursprünglichen Dosierung (150 mg 2-mal täglich) möglich. In Studie TOMORROW war eine Wiederaufnahme der Therapie oder eine Re-Eskalation der Dosierung nicht vorgesehen. Es wird aber nicht von einem relevanten Einfluss auf die Ergebnisse der Nutzenbewertung ausgegangen, da der Anteil der Patienten, für die gegebenenfalls eine Re-Eskalation der Dosierung infrage gekommen wäre, deutlich unter 20% liegt.

Primärer Endpunkt war in den Studien INPULSIS-1, INPULSIS-2 und TOMORROW die jährliche Abnahme der forcierten Vitalkapazität (FVC). In der Studie 1199.187 war die Veränderung des HRCT-QLF-Scores (hochauflösende Computertomografie – quantitativer Lungenfibrosescore) der primäre Endpunkt. Darüber hinaus wurden in den Studien INPULSIS-1, INPULSIS-2, TOMORROW und 1199.187 Endpunkte der Kategorie Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Aus den vorgelegten Daten im Dossier geht hervor, dass die Patienten in allen vier Studien INPULSIS-1, INPULSIS-2, TOMORROW und 1199.187 zum Studieneinschluss und im Studienverlauf eine adäquate medikamentöse symptomatische Therapie im Sinne von Best-Supportive-Care erhielten.

Im Stellungnahmeverfahren wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers eine Metaanalyse der Studien INPULSIS-1, INPULSIS-2, TOMORROW und 1199.187 zu patientenrelevanten Endpunkten (Gesamtüberleben, FVC, adjudizierte akute Exazerbationen, SGRQ, unerwünschte Ereignisse) vorgelegt. In diese Analyse wurde zusätzlich der Studienarm der TOMORROW Studie mit der nicht-zulassungskonformen Dosierung von 2x 100 mg/ Tag Nintedanib eingeschlossen. Aufgrund der nicht-zulassungskonformen Dosierung in diesem Studienarm der TOMORROW-Studie wird die Analyse für die vorliegende Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben (Zeit bis zum Tod unabhängig von der Ursache) zeigte sich in der Metaanalyse der 4 Studien INPULSIS-1, INPULSIS-2, 1199.187 und TOMORROW kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Nintedanib + BSC und Placebo + BSC. Damit ist ein Zusatznutzen von Nintedanib + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC für den Endpunkt Mortalität nicht belegt.

Morbidität

Jährliche Abnahme der forcierten Vitalkapazität (FVC)

Der Endpunkt jährliche Abnahme der forcierten Vitalkapazität (FVC) wurde in den Studien INPULSIS-1, INPULSIS-2 und TOMORROW als primärer Endpunkt erhoben. In Studie 1199.187 wurde der Endpunkt FVC als sekundärer Endpunkt erfasst.

Für den Endpunkt jährliche FVC-Abnahme [ml] zeigte sich in der Metaanalyse der Studien INPULSIS-1, INPULSIS-2 und 1199.187 ein statistisch signifikanter Vorteil von Nintedanib + BSC gegenüber Placebo + BSC (MWD [95%-KI]: 112,42 [79,06; 145,77]; $p < 0,0001$).

Bei der FVC handelt es sich um ein Surrogat. Die vom pharmazeutischen Unternehmer zur Surrogatvalidierung für den patientenrelevanten Endpunkt Mortalität vorgelegten Daten sind aufgrund von Mängeln bei der Informationsbeschaffung und aufgrund von methodischen Mängeln nicht ausreichend, um auf Basis der FVC einen Zusatznutzen für den Endpunkt Mortalität abzuleiten.

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

Adjudizierte akute Exazerbationen

Der Endpunkt Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation wurde in den Studien INPULSIS-1, INPULSIS-2, TOMORROW und 1199.187 erhoben und war definiert als Zeit zwischen Randomisierung und dem Auftreten einer erheblichen akuten Verschlechterung der klinischen Situation des Patienten. 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 in den Studien INPULSIS-1, INPULSIS-2 und 1199.187 durch ein verblindetes unabhängiges Komitee adjudiziert. Das Komitee ordnete dabei die von der Prüfarztin oder dem Prüfarzt diagnostizierten akuten Exazerbationen den Kategorien „bestätigte“, „vermutete“ oder „keine Exazerbation“ zu. Als adjudizierte akute Exazerbationen wurden dabei diejenigen akuten Exazerbationen bezeichnet, die vom Komitee den Kategorien „bestätigt“ oder „vermutet“ zugeordnet wurden. In der Studie TOMORROW erfolgte keine nachträgliche Adjudizierung von Exazerbationsereignissen. Daher werden für die Studie TOMORROW die Ergebnisse zu nicht adjudizierten akuten Exazerbationen herangezogen.

Für den Endpunkt Zeit bis zur 1. adjudizierten akuten Exazerbation wurde in der Metaanalyse der Studien INPULSIS-1, INPULSIS-2, 1199.187 und TOMORROW ein statistisch signifikanter Vorteil von Nintedanib + BSC gegenüber Placebo + BSC festgestellt (HR [95%-KI]: 0,29 [0,11; 0,77]; $p = 0,028$).

Für den Endpunkt adjudizierte akute Exazerbationen ergibt sich ein beträchtlicher Zusatznutzen von Nintedanib + BSC gegenüber Placebo + BSC.

Notwendigkeit der Versorgung mit Sauerstoff

Der Endpunkt Notwendigkeit der Versorgung mit Sauerstoff wurde ausschließlich in der Studie TOMORROW erhoben. Für den Endpunkt konnte in der Studie TOMORROW kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen gezeigt werden. Damit ist ein Zusatznutzen für diesen Endpunkt nicht belegt.

Veränderung des respiratorischen Zustands- Patient's Global Impression of Change (PGI-C)

Die Veränderung des respiratorischen Zustands wurde in den Studien INPULSIS-1 und INPULSIS-2 mittels des patientenberichteten PGI-C erhoben. Das Erhebungsinstrument PGI-C besteht aus einem Item. Der Patient nimmt eine Einschätzung der Veränderung seines respiratorischen Zustands anhand einer 7-stufigen Skala von 1 („sehr viel besser“) bis 7 („sehr viel schlechter“) vor. Als Responder wurden Patienten gewertet, die zwischen Studienbeginn und Woche 52 keine Verschlechterung ihres Zustands berichteten.

In der Metaanalyse der beiden Studien INPULSIS-1 und INPULSIS-2 wurde für den Endpunkt Veränderung des respiratorischen Zustandes (PGI-C) in der Responderanalyse ein statistisch signifikanter Vorteil von Nintedanib + BSC gegenüber Placebo + BSC festgestellt (RR [95%-KI]: 1,13 [1,01; 1,25]; $p=0,028$). Trotz der langen Recallzeit von 1 Jahr können die Ergebnisse des PGI-C interpretiert werden, da davon ausgegangen wird, dass die Limitationen durch die lange Recallzeit in den Studienarmen vergleichbar ist. Für den Endpunkt Veränderung des respiratorischen Zustandes (PGI-C) liegt ein geringer Zusatznutzen von Nintedanib + BSC gegenüber Placebo + BSC vor.

Der Endpunkt Veränderung des respiratorischen Zustandes (PGI-C) wurde in den Studien TOMORROW und 1199.187 nicht erhoben.

Belastbarkeit mittels 6-Minuten-Gehtest (6MWT)

Die Gehfähigkeit wurde mittels des 6MWT in den Studien 1199.187 und TOMORROW jeweils als Änderung zu Studienende erhoben. Der Test wurde in den Studien 1199.187 und TOMORROW auf Grundlage des etablierten Standards der American Thoracic Society (ATS) durchgeführt. Der Test misst die Strecke in Metern, die innerhalb von sechs Minuten auf einem harten, flachen Untergrund zurückgelegt werden kann. Die Messung der körperlichen Belastbarkeit des Patienten bzw. der Bewältigung von Aktivitäten des täglichen Lebens stellt grundsätzlich einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Der 6MWT ist ein standardisiertes und etabliertes Instrument zur Bestimmung körperlicher Belastbarkeit.

In der vorliegenden Situation ist für die Metaanalyse das Modell mit zufälligen Effekten das Modell der Wahl. Da für den Endpunkt 6MWT kein geeignetes statistisches Modell (weder mit dem Knapp-Hartung-Modell noch mit dem DerSimonian-Laird-Modell) mit sinnvoll interpretierbarem Konfidenzintervall für eine Metaanalyse der beiden Studien 1199.187 und TOMORROW verfügbar ist, erfolgt die Interpretation der Ergebnisse auf Grundlage der Ergebnisse der Einzelstudien.

Für den Endpunkt 6MWT zeigt sich weder in Studie 1199.187 noch in Studie TOMORROW ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Ein Zusatznutzen ist für diesen Endpunkt nicht belegt.

In den Studien INPULSIS-1 und INPULSIS-2 wurde der 6MWT nicht angewandt.

Husten mittels Cough and Sputum Assessment Questionnaire (CASA-Q)

In den Studien INPULSIS-1 und INPULSIS-2 wurde der Endpunkt CASA-Q zur Erfassung der Intensität der Hustensymptomatik (11 Items) jeweils als Änderung zu Studienende erhoben. Der CASA-Q wurde ursprünglich für Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung und chronischer Bronchitis zur Erfassung der Symptome Husten und Sputum entwickelt. Die

für Patienten mit IPF validierte Fassung des Fragebogens wurde in den beiden INPULSIS-Studien erhoben, wobei 11 Items zu Hustensymptomen und Hustenbelastung eingesetzt wurden. Ein höherer Score ist mit weniger Symptomen/weniger Belastung durch Husten assoziiert.

Für Endpunkt Husten (CASA-Q) zeigte sich in der Metaanalyse der Studien INPULSIS-1 und INPULSIS-2 sowohl in der Domäne Hustensymptome als auch in der Domäne Hustenbelastung jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Damit ist ein Zusatznutzen für den Endpunkt Husten (CASA-Q) von Nintedanib + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC nicht belegt.

Der Endpunkt Husten (CASA-Q) wurde in den Studien 1199.187 und TOMORROW nicht erhoben.

Dyspnoe mittels *Shortness of Breath Questionnaire* (SOBQ)

Der Endpunkt Dyspnoe (SOBQ) wurde in den Studien INPULSIS-1, INPULSIS-2 und 1199.187 als Änderung zu Studienende erhoben. Der Fragebogen SOBQ erfasst die Schwere der Dyspnoe der Patienten mittels 24 Items (21 Items: Schwere der Kurzatmigkeit bei alltäglichen Aktivitäten, 3 Items: Ausmaß der Einschränkungen im Alltag). Ein höherer Gesamtscore bedeutet eine höhere Beeinträchtigung durch Kurzatmigkeit.

In der vorliegenden Situation ist für die Metaanalyse das Modell mit zufälligen Effekten das Modell der Wahl. Da für den Endpunkt Dyspnoe (SOBQ) kein geeignetes statistisches Modell (weder mit dem Knapp-Hartung-Modell noch mit dem DerSimonian-Laird-Modell) mit sinnvoll interpretierbarem Konfidenzintervall für eine Metaanalyse der Studien INPULSIS-1, INPULSIS-2 und 1199.187 verfügbar ist, erfolgt die Interpretation der Ergebnisse auf Grundlage der Ergebnisse der Einzelstudien. In den Studien INPULSIS-1, INPULSIS-2 und 1199.187 konnte jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden. Damit ist ein Zusatznutzen für den Endpunkt Dyspnoe (SOBQ) nicht belegt.

Der Endpunkt Dyspnoe (SOBQ) wurde in der Studie TOMORROW nicht erfasst.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Die Selbsteinschätzung des allgemeinen Gesundheitszustandes der Patienten wurde in den Studien INPULSIS-1 und INPULSIS-2 mittels der visuellen Analogskala (VAS) des Fragebogens EQ-5D als Veränderung zu Woche 52 gegenüber Studienbeginn erfasst.

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) zeigte sich in der Metaanalyse der beiden Studien INPULSIS-1 und INPULSIS-2 ein statistisch signifikanter Vorteil von Nintedanib + BSC gegenüber Placebo + BSC (MD [95%-KI]: 3,81 [1,78; 5,85]; $p < 0,001$). Das 95%-Konfidenzintervall des Hedges'g liegt dabei nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2, sodass die klinische Relevanz dieses Effektes nicht einschätzbar ist.

Der Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) wurde in den Studien TOMORROW und 1199.187 nicht erhoben.

Lebensqualität

St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in den Studien INPULSIS-1, INPULSIS-2, TOMORROW und 1199.187 mittels des SGRQ als Änderung zu Studienende erhoben. Der SGRQ beinhaltet die Domänen Symptome, Aktivität und Alltagsbelastung. Eine Reduktion des Scores bedeutet eine Verbesserung.

Aufgrund der Heterogenität der Ergebnisse für den Endpunkt SGRQ in den Studien INPULSIS-1, INPULSIS-2, TOMORROW und 1199.187 ist kein geeignetes statistisches Modell mit sinnvoll interpretierbarer Effektschätzung und sinnvoll interpretierbarem Konfidenzintervall für eine Metaanalyse verfügbar. Die Interpretation der Ergebnisse zu diesem Endpunkt erfolgt daher auf Basis der Einzelstudien.

In der Dossierbewertung des IQWiG wurden die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Responderanalysen nicht herangezogen, da das für diese Analyse verwendete Responsekriterium – die MID – als nicht hinreichend validiert bewertet wird. Das IQWiG betrachtet für den Summenscore des SGRQ stattdessen die Mittelwertdifferenz der Änderung von Studienbeginn zu Studienende. Für den Endpunkt SGRQ konnte jeweils in den Studien INPULSIS-2 (MD [95%-KI]: -2,69 [-4,95; -0,43]; $p=0,020$) und TOMORROW (MD [95%-KI]: -6,12 [-10,57; -1,67]; $p=0,007$) ein statistisch signifikanter Vorteil von Nintedanib + BSC gegenüber Placebo + BSC gezeigt werden. Das 95%-Konfidenzintervall des Hedges'g liegt dabei jeweils nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2, sodass die klinische Relevanz dieser Effekte nicht einschätzbar ist.

In den Studien INPULSIS-1 und 1199.187 konnte jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden.

Vor dem Hintergrund, dass Responderanalysen auf Basis einer MID für eine klinische Bewertung von Effekten gegenüber einer Analyse von Mittelwertunterschieden allgemein Vorteile aufweisen und keine für die IPF validierte MID vorliegt, in der Erstbewertung von Nintedanib 2015 jedoch ersatzweise das für COPD und Asthma ermittelte Responsekriterium von ≤ -4 Punkten berücksichtigt wurde, wird es auch im aktuellen Nutzenbewertungsverfahren als MID zugrunde gelegt.

Aufgrund der Heterogenität der Studien INPULSIS-1, INPULSIS-2, TOMORROW, 1199.187 wird auf eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse für die Responderanalyse des SGRQ (Verringerung um ≥ 4 Punkte) verzichtet und die Interpretation der Ergebnisse erfolgt auf Grundlage der Einzelstudien. Für den Endpunkt SGRQ zeigte sich in den Studien INPULSIS-2 (RR [95%-KI]: 1,49 [1,05; 2,11]; $p=0,022$) und TOMORROW (RR [95%-KI]: 1,81 [1,01; 3,23]; $p=0,048$) in der Responderanalyse ein statistisch signifikanter Vorteil von Nintedanib + BSC gegenüber Placebo + BSC. Die Effektschätzung der Studien INPULSIS-1 und 1199.187 zeigt hingegen in Richtung eines Nachteils von Nintedanib. Die Effekte der Studien sind somit nicht gleichgerichtet. Zusammenfassend ergibt sich für den Endpunkt SGRQ in der Verringerung um ≥ 4 Punkte weder ein Vorteil noch ein Nachteil für Nintedanib.

Nebenwirkungen

Für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) zeigte sich in der Metaanalyse der Studien INPULSIS-1, INPULSIS-2, TOMORROW und 1199.187 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Nintedanib + BSC und Placebo + BSC.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs wurde in der Metaanalyse der Studien INPULSIS-1, INPULSIS-2, TOMORROW und 1199.187 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen gezeigt. Eine mögliche Doppelerfassung der akuten Exazerbationen im Rahmen der unerwünschten Ereignisse, die zu einem Therapieabbruch führten, als auch im Rahmen der Endpunktkategorie Morbidität, mindert die Aussagekraft der Ergebnisse zu den Abbrüchen wegen UEs.

Bei den spezifischen UEs wurde für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Systemorganklasse (SOC)) in der Metaanalyse der Studien INPULSIS-1, INPULSIS-2, TOMORROW und 1199.187 ein statistisch signifikanter Nachteil von Nintedanib + BSC gegenüber Placebo + BSC festgestellt (RR [95%-KI]: 1,92 [1,48; 2,49]; $p=0,004$). Dieser Effekt wird maßgeblich durch die in dieser SOC enthaltenen PTs (Preferred Terms) Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen und Schmerzen im Oberbauch bedingt, für die ebenfalls jeweils ein statistisch

signifikanter Nachteil von Nintedanib + BSC gegenüber Placebo + BSC festgestellt wurde. Die UEs in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts waren jeweils zum überwiegenden Teil nicht schwerwiegend.

Gesamtbewertung/ Fazit

Für die Nutzenbewertung von Nintedanib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose, wurden insgesamt vier RCTs herangezogen (Studien INPULSIS-1, INPULSIS-2, 1199.187, TOMORROW). Aus den vier Studien INPULSIS-1, INPULSIS-2, 1199.187 und TOMORROW ergeben sich Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie zu Nebenwirkungen.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben (Zeit bis zum Tod unabhängig von der Ursache) zeigte sich in der Metaanalyse der 4 Studien INPULSIS-1, INPULSIS-2, 1199.187 und TOMORROW kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Nintedanib + BSC und Placebo + BSC.

In der Kategorie Morbidität wurde in den jeweils durchgeführten Metaanalysen des Vergleichs von Nintedanib + BSC gegenüber Placebo + BSC für die Endpunkte „Zeit bis zur 1. adjudizierten akuten Exazerbation“ und „Veränderung des respiratorischen Zustandes (PGI-C (Responderanalyse))“ ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil gezeigt. Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) zeigte sich in der Metaanalyse ein Vorteil von Nintedanib + BSC gegenüber Placebo + BSC, wobei die klinische Relevanz dieser statistisch signifikanten Verbesserung nicht einschätzbar ist.

Für die Endpunkte Notwendigkeit der Versorgung mit Sauerstoff, 6MWT, Husten (CASA-Q) sowie Dyspnoe (SOBQ) konnte jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden.

In der Kategorie Lebensqualität ergibt sich für den Endpunkt SGRQ sowohl bei Betrachtung der Mittelwertdifferenzen als auch bei Betrachtung der SGRQ-Responder (Verringerung um ≥ 4 Punkte) insgesamt kein Vor- oder Nachteil von Nintedanib + BSC gegenüber Placebo + BSC.

In der Kategorie Nebenwirkungen wurde bei den spezifischen UEs für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) in der Metaanalyse der Studien INPULSIS-1, INPULSIS-2, TOMORROW und 1199.187 ein statistisch signifikanter Nachteil von Nintedanib + BSC gegenüber Placebo + BSC festgestellt.

Der Vorteil in der Kategorie Morbidität im Endpunkt adjudizierte akute Exazerbation wird als beträchtlich eingestuft und zusätzlich durch den klinisch relevanten Vorteil im Endpunkt „Veränderung des respiratorischen Zustandes (PGI-C)“ der Kategorie Morbidität gestützt.

Der festgestellte Nachteil von Nintedanib in der Kategorie Nebenwirkungen im Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts führt in der Bewertung des G-BA jedoch nicht zu einer Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens.

In der Gesamtschau ergibt sich für Nintedanib + BSC gegenüber Placebo + BSC ein beträchtlicher Zusatznutzen.

Im Ergebnis stellt der G-BA auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung, der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung für erwachsene Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose, für die Behandlung mit Nintedanib einen beträchtlichen Zusatznutzen fest.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis der vier RCTs INPULSIS-1, INPULSIS-2, TOMORROW und 1199.187.

Das Verzerrungspotenzial wird für die vorgelegten Studien INPULSIS-1, INPULSIS-2, TOMORROW und 1199.187 auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Für den Endpunkt adjudizierte akute Exazerbationen traten in den Studien INPULSIS-1, INPULSIS-2, 1199.187 und TOMORROW insgesamt nur wenige Ereignisse auf. In der Studie INPULSIS-1 wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt adjudizierte akute Exazerbationen als hoch bewertet, da fraglich ist, ob eine ausreichende Verblindung der Gruppenzugehörigkeit im Adjudizierungsprozess aufrechterhalten blieb. In der Studie TOMORROW erfolgte keine Adjudizierung.

Die Aussagesicherheit ist daher für den Endpunkt adjudizierte akute Exazerbationen eingeschränkt.

Die Patienten der Studien INPULSIS-1, INPULSIS-2, TOMORROW und 1199.187 wiesen jeweils ein leichtes bzw. mittleres Krankheitsstadium der IPF auf. Patienten mit fortgeschrittenem Krankheitsstadium wurden in die Studien INPULSIS-1, INPULSIS-2, TOMORROW und 1199.187 jeweils nicht eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die Ergebnisse aus den Studien INPULSIS-1, INPULSIS-2, TOMORROW und 1199.187 auf alle Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose anwendbar sind.

In der Gesamtschau resultiert bezüglich der Aussagesicherheit ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffes Nintedanib aufgrund der Überschreitung der 50 Mio. Euro Umsatzgrenze. Die vorliegende Bewertung bezieht sich auf das Anwendungsgebiet „Behandlung von erwachsenen Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose“.

Nintedanib weist eine Zulassung als Orphan Drug auf.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Pirfenidon (nur für Patienten mit leichter bis mittelschwerer idiopathischer Lungenfibrose entsprechend der Zulassung) oder Best-Supportive-Care (BSC) bestimmt.

Für die Nutzenbewertung von Nintedanib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose, wurden insgesamt vier RCTs herangezogen (Studien INPULSIS-1, INPULSIS-2, 1199.187, TOMORROW), die jeweils vergleichende Aussagen für Nintedanib + BSC gegenüber Placebo + BSC ermöglichen. Aus den vier Studien INPULSIS-1, INPULSIS-2, 1199.187 und TOMORROW ergeben sich Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie zu Nebenwirkungen.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben (Zeit bis zum Tod unabhängig von der Ursache) zeigte sich in der Metaanalyse der 4 Studien INPULSIS-1, INPULSIS-2, 1199.187 und TOMORROW kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Nintedanib + BSC und Placebo + BSC.

In der Kategorie Morbidität ergibt sich in der Metaanalyse für den Endpunkt „Zeit bis zur 1. adjudizierten akuten Exazerbation“ ein beträchtlicher Vorteil für Nintedanib + BSC. Zudem zeigt sich für den Endpunkt „Veränderung des respiratorischen Zustandes (PGI-C (Responderanalyse))“ ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für Nintedanib + BSC. Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) zeigte sich in der Metaanalyse ein Vorteil von Nintedanib + BSC gegenüber Placebo + BSC, wobei die klinische Relevanz dieser statistisch signifikanten Verbesserung nicht einschätzbar ist.

In der Kategorie Lebensqualität ergibt sich sowohl bei Betrachtung der Mittelwertdifferenzen als auch bei Betrachtung der SGRQ-Responder (Verringerung um ≥ 4 Punkte) insgesamt kein Vor- oder Nachteil von Nintedanib + BSC gegenüber Placebo + BSC.

Für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) der Kategorie Nebenwirkungen wurde in der Metaanalyse der Studien INPULSIS-1, INPULSIS-2,

TOMORROW und 1199.187 ein statistisch signifikanter Nachteil von Nintedanib + BSC gegenüber Placebo + BSC festgestellt.

Der Vorteil in der Kategorie Morbidität im Endpunkt adjudizierte akute Exazerbation wird als beträchtlich eingestuft und zusätzlich durch den klinisch relevanten Vorteil im Endpunkt „Veränderung des respiratorischen Zustandes (PGI-C)“ der Kategorie Morbidität gestützt. Der festgestellte Nachteil von Nintedanib in der Kategorie Nebenwirkungen im Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts führt in der Bewertung des G-BA jedoch nicht zu einer Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens.

Aufgrund der fraglichen Verblindung bei der Adjudizierung in der Studie INPULSIS-1 und der fehlenden Adjudizierung in der Studie TOMORROW besteht für den Endpunkt Zeit bis zur ersten akuten adjudizierten Exazerbation ein hohes Verzerrungspotenzial. Da Patienten im fortgeschrittenen Krankheitsstadium in den Studien jeweils nicht untersucht wurden, ergeben sich Unsicherheiten hinsichtlich der Aussagesicherheit.

In der Gesamtschau wird für Nintedanib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Nintedanib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC abgeleitet.

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 pharmazeutische Unternehmer geht von 69.051.391 in Deutschland lebenden Erwachsenen aus. Ausgehend von der niedrigsten (2,95 pro 100.000) bzw. höchsten (31,6 pro 100.000) berichteten Prävalenzrate der idiopathischen Lungenfibrose wird insgesamt vom pharmazeutischen Unternehmer von 2.037¹- 21.820² erwachsenen Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose in Deutschland ausgegangen.

Unter Berücksichtigung eines Anteils GKV-versicherter Patienten von 86,5 % ergeben sich 1.763 bis 18.881 Patienten in der Zielpopulation.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer angegebene Spanne ist mit Unsicherheiten behaftet, da die herangezogenen Prävalenzraten auf Regionen außerhalb Deutschlands basieren. Die hier genannte Spanne berücksichtigt Unsicherheiten in der ohnehin äußerst begrenzten und qualitativ nicht hochwertigen Datenlage.

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: 9. August 2019):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Nintedanib sollte nur durch in der Therapie von Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose (IPF) erfahrene Fachärzte erfolgen.

¹ Ohno S, Nakaya T, Bando M, Sugiyama Y. Idiopathic pulmonary fibrosis: results from a Japanese nationwide epidemiological survey using individual clinical records. *Respirology* 2008; 13 (6): 926-928

² Agabiti N, Poretta MA, Bauleo L, Coppola A, Sergiacomi G, Fusco A et al. Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) incidence and prevalence in Italy. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2014; 31 (3): 191-197

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. September 2019).

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Nintedanib	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Pirfenidon ³	kontinuierlich, 3 x täglich	365	1	365
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich			

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Nintedanib	150 mg	300 mg	2 x 150 mg	365	730 x 150 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Pirfenidon ³	801 mg	2403 mg	3 x 801 mg	365	1095 x 801 mg
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 § 130 a 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

³ nur für Patienten mit leichter bis mittelschwerer idiopathischer pulmonaler Fibrose entsprechend der Zulassung

dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Nintedanib	60 WKA	2.987,07 €	1,77 €	0,00 €	2.985,30 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Pirfenidon	252 FTA	9.123,87 €	1,77 €	517,79 €	8.604,31 €
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				
Abkürzungen: FTA = Filmtablette, WKA = Weichkapseln					

Stand Lauer-Taxe: 15. September 2019

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, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

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 Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 12. August 2014 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Es fand eine Überprüfung der durch den G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 26. Februar 2019 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu festgelegt.

Am 10. April 2019 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Nintedanib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 11. April 2019 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 11. Juli 2019 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Juli 2019 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. August 2019.

Die mündliche Anhörung fand am 26. August 2019 statt.

Mit Schreiben vom 26. August 2019 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 13. September 2019 übermittelt.

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 24. September 2019 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 17. Oktober 2019 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	12. August 2014	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	26. Februar 2019	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	20. August 2019	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	26. August 2019	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	3. September 2019 17. September 2019	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	24. September 2019	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	17. Oktober 2019	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 17. Oktober 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken