



über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

**Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a SGB V**

Nintedanib

Vom 17. Oktober 2019

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss	3
1. Rechtsgrundlage.....	3
2. Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3. Bürokratiekosten.....	15
4. Verfahrensablauf.....	15
5. Beschluss.....	18
6. Anhang.....	29
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	29
B. Bewertungsverfahren	39
1. Bewertungsgrundlagen.....	39
2. Bewertungsentscheidung.....	39
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	39
2.2 Nutzenbewertung.....	39
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	39
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen.....	39
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	39
2.2.4 Therapiekosten.....	39
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens ...	40
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	41
2. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	45
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	46
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	46
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	47
5.1 Stellungnahme Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG.....	47

5.2	Stellungnahme medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	78
5.3	Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin	82
5.4	Stellungnahme Roche Pharma AG	89
5.6	Stellungnahme GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	95
5.7	Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	103
Anlagen.....		112
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	112
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	129

A. Tragende Gründe und Beschluss

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-Steuer (Lauer-Steuer) 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

5. Beschluss



des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der 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

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 17. Oktober 2019 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 17. Oktober 2019 (BAnz AT 20.11.2019 B2), wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

1. Die Angaben zu Nintedanib in der Fassung des Beschlusses vom 3. September 2015 (BAnz AT 07.10.2015 B2) werden aufgehoben.
2. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Nintedanib wie folgt ergänzt:

Nintedanib

Beschluss vom: 17. Oktober 2019
In Kraft getreten am: 17. Oktober 2019
BANz AT 02.12.2019 B3

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 15.01.2015):

Ofev® wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung der idiopathischen Lungenfibrose (IPF).

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie
--

Erwachsene Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Pirfenidon (nur für Patientinnen oder 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.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Nintedanib gegenüber Best-Supportive-Care:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose

Studien INPULSIS-1, INPULSIS-2, 1199.187, TOMORROW (RCTs; Nintedanib² + BSC vs. Placebo + BSC)

Endpunkt- kategorie Endpunkt Studie	Nintedanib + BSC		Placebo + BSC		Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC HR [95 %-KI] ^{b)} ; p-Wert ^{c)}
	N ^{a)}	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI]; Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^{a)}	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI]; Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Mortalität	-	-	-	-	-
Gesamtüberleben					-
INPULSIS-1	309	k. A.; 13 (4,2)	204	k. A.; 13 (6,4)	0,63 [0,29; 1,36]; 0,288
INPULSIS-2	329	k. A.; 22 (6,7)	219	k. A.; 20 (9,1)	0,74 [0,40; 1,35]; 0,300
1199.187	56	k. A.; 1 (1,8)	57	k. A.; 4 (7,0)	0,15 [0,02; 1,39]; 0,194
TOMORROW	86	k. A.; 7 (8,1)	87	k. A.; 9 (10,3)	0,73 [0,27; 1,98]; 0,538
Gesamt					0,66 [0,37; 1,17]; 0,103
Morbidität					
Adjudizierte akute Exazerbationen					
INPULSIS-1	309	k. A.; 7 (2,3)	204	k. A.; 8 (3,9)	0,55 [0,20; 1,54]; 0,302
INPULSIS-2	329	k. A.; 5 (1,5)	219	k. A.; 16 (7,3)	0,20 [0,07; 0,56]; 0,001
1199.187	56	k. A.; 1 (1,8)	57	k. A.; 2 (3,5)	0,39 [0,03; 4,91]; 0,576
TOMORROW ^{d)}	86	k. A.; 2 (2,3)	87	k. A.; 12 (13,8)	0,16 [0,04; 0,71]; 0,016
Gesamt					0,29 [0,11; 0,77]; 0,028 ^{e)}
Notwendigkeit der Versorgung mit Sauerstoff					
INPULSIS-1			Endpunkt nicht erhoben		
INPULSIS-2			Endpunkt nicht erhoben		
1199.187			Endpunkt nicht erhoben		
TOMORROW	86	k. A.; 2 (2,3)	87	k. A.; 3 (3,4)	0,66 [0,11; 4,00]; 0,652

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A19-36) sofern nicht anders indiziert.

² Dosierung 2x 150 mg/ Tag

Endpunkt- kategorie Endpunkt Studie	Nintedanib + BSC		Placebo + BSC		Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC RR [95 %-KI]; p-Wert
	N ^{a)}	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^{a)}	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Morbidität					
Veränderung des respiratorischen Zustands (PGI-C) ^{f)}					
NPULSIS-1	309	188 (60,84)	204	112 (54,90)	1,11 [0,95; 1,29] ^{g)}
INPULSIS-2	329	203 (61,70)	219	118 (53,88)	1,15 [0,99; 1,33] ^{g)}
1199.187	Endpunkt nicht erhoben				
TOMORROW	Endpunkt nicht erhoben				
Gesamt	1,13 [1,01; 1,25]; 0,028 ^{h)}				

Endpunkt- kategorie Endpunkt Studie	Nintedanib + BSC				Placebo + BSC				Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC MWD (SE) [95 %-KI]; p-Wert
	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	Jährl. Ab- nahme MW (SE)	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	Jährl. Ab- nahme MW (SE)	
Morbidität									
Jährliche Abnahme der forcierten Vitalkapazität (FVC) [ml] ³ (ergänzend dargestellt)									
INPULSIS 1	309	2756,8 (735,12)	2669 (772,04)	114,65 (15,33)	204	2844,5 (820,11)	2669,0 (772,04)	239,91 (18,71)	125,26 (24,21) [77,68; 172,84]; <0,0001
INPULSIS 2	329	2672,8 (775,96)	2637,3 (811,80)	113,59 (15,73)	219	2619,0 (787,35)	2512,5 (821,44)	207,32 (19,31)	93,73 (24,91) [44,78; 142,68]; 0,0002
1199.187	56	2996,81 (831,25)	k. A.	-9,35 (58,50)	57	2921,26 (833,91)	k. A.	185,72 (57,36)	195,07 (82,26) [31,87; 358,26] 0,0196
Gesamt									112,42 (16,998) [79,06; 145,77]; <0,0001

³ Daten aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers. Die Studie TOMORROW wird vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier nicht für die Ableitung des Zusatznutzens eingeschlossen. Demzufolge liegen für die FVC Abnahme in der Studie TOMORROW keine Daten vor.

Endpunkt- kategorie Endpunkt Studie	Nintedanib + BSC			Placebo + BSC			Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC
	N ^{l)}	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SE)	N ^{l)}	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert Hedges'g [95 %-KI]
Morbidität	-	-	-	-	-	-	-
Belastbarkeit (6 Minuten Gehstest, [m]) ^{l)}							
INPULSIS-1	Endpunkt nicht erhoben						
INPULSIS-2	Endpunkt nicht erhoben						
1199.187	55	345,46 (140,71)	4,93 (11,43) ^{k)}	52	347,69 (146,26)	-13,01 (11,49) ^{k)}	17,93 [-14,26; 50,12]; 0,272 ^{k)}
TOMORROW	63	437,0 (13,69) ^{l)}	-29,35 (12,96) ^{m)}	69	411,1 (15,90) ^{l)}	-35,67 (12,73) ^{m)}	6,32 [-27,08; 39,72]; 0,710 ^{m)}
Gesamt							- ⁿ⁾
Husten (CASA-Q) ^{p)}							
Hustensymptome							
INPULSIS-1	302 ^{p)}	58,63 (23,59)	-0,76 (1,14) ^{k)}	202 ^{p)}	56,29 (22,86)	-0,52 (1,40) ^{k)}	-0,24 [-3,78; 3,30]; 0,894 ^{k)}
INPULSIS-2	323 ^{p)}	61,60 (23,89)	-0,33 (1,09) ^{k)}	215 ^{p)}	62,52 (21,42)	-2,38 (1,33) ^{k)}	2,05 [-1,31; 5,41]; 0,233 ^{k)}
1199.187	Endpunkt nicht erhoben						
TOMORROW	Endpunkt nicht erhoben						
Gesamt							0,95 [-1,49; 3,38]; 0,445 ^{q)}
Hustenbelastung							
INPULSIS-1	302 ^{p)}	74,22 (22,84)	-2,36 (1,01) ^{k)}	202 ^{p)}	74,18 (22,34)	-4,00 (1,24) ^{k)}	1,64 [-1,49; 4,77]; 0,304 ^{k)}
INPULSIS-2	322 ^{p)}	75,55 (24,12)	-2,58 (0,99) ^{k)}	215 ^{p)}	77,04 (21,88)	-4,39 (1,21) ^{k)}	1,81 [-1,26; 4,88]; 0,248 ^{k)}
1199.187	Endpunkt nicht erhoben						
TOMORROW	Endpunkt nicht erhoben						
Gesamt							1,73 [-0,46; 3,92]; 0,121 ^{q)}
Dyspnoe (SOBQ) ^{r)}							
INPULSIS-1	267	32,58 (22,98)	6,73 (1,11) ^{k)}	178	32,24 (23,35)	7,61 (1,38) ^{k)}	-0,88 [-4,35; 2,60]; 0,620 ^{k)}
INPULSIS-2	302	33,10 (25,70)	6,69 (1,07) ^{k)}	204	33,53 (24,08)	9,07 (1,30) ^{k)}	-2,38 [-5,68; 0,93]; 0,159 ^{k)}
1199.187	53	25,39 (19,89)	3,42 (2,07) ^{k)}	50	42,25 (24,55)	-2,48 (2,10) ^{k)}	5,90 [-0,15; 11,95]; 0,056 ^{k)}
TOMORROW	Endpunkt nicht erhoben						
Gesamt							- ⁿ⁾
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^{s)}							
INPULSIS-1	293 ^{p)}	66,71 (17,42)	-2,95 (0,94) ^{k)}	197 ^{p)}	68,02 (16,34)	-6,04 (1,17) ^{k)}	3,09 [0,14; 6,03]; 0,040 ^{k)}
INPULSIS-2	312 ^{p)}	69,77 (18,85)	-2,50 (0,91) ^{k)}	211 ^{p)}	67,75 (16,47)	-6,90 (1,11) ^{k)}	4,39 [1,59; 7,20]; 0,002 ^{k)}
1199.187	Endpunkt nicht erhoben						

Endpunkt- kategorie Endpunkt Studie	Nintedanib + BSC			Placebo + BSC			Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC
	N ⁱ⁾	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SE)	N ⁱ⁾	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert Hedges'g [95 %-KI]
TOMORROW	Endpunkt nicht erhoben						
Gesamt							3,81 [1,78; 5,85]; < 0,001 ^{q)} 0,25 [0,12; 0,39] ^{p)}

Endpunkt- kategorie Endpunkt Studie	Nintedanib + BSC			Placebo + BSC			Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC
	N ^{a)}	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SE)	N ^{a)}	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert Hedges'g [95 %-KI]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
SGRQ Gesamtscore ^{u)} (ergänzend dargestellt)							
INPULSIS-1	289	39,55 (17,63)	4,34 (0,80) ^{k)}	200	39,79 (18,48)	4,39 (0,96) ^{k)}	-0,05 [-2,50; 2,40]; 0,966 ^{k)}
INPULSIS-2	320	39,46 (20,47)	2,80 (0,73) ^{k)}	213	39,39 (18,65)	5,48 (0,89) ^{k)}	-2,69 [-4,95; -0,43]; 0,020 ^{k)} -0,21 [-0,38; -0,03] ^{t)}
1199.187	55	35,75 (17,49)	-2,44 (1,54) ^{k)}	53	44,39 (18,49)	-2,75 (1,55) ^{k)}	0,31 [-4,10; 4,72]; 0,889 ^{k)}
TOMORROW	75	40,2 (2,09) ^{l)}	-0,66 (1,71) ^{m)}	79	41,8 (2,03) ^{l)}	5,46 (1,73) ^{m)}	-6,12 [-10,57; -1,67]; 0,007 ^{m)} -0,43 [-0,75; -0,11] ^{f)}
Gesamt							- ⁿ⁾

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Nintedanib + BSC		Placebo + BSC		Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC
	N ^{a)}	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^{a)}	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
SGRQ-Responder (Verringerung um ≥ 4 Punkte) ⁴					
INPULSIS-1 (52 Wochen)	309	63 (20,39)	204	49 (24,02)	0,85 [0,61; 1,18]; 0,351
INPULSIS-2 (52 Wochen)	329	83 (25,23)	219	37 (16,89)	1,49 [1,05; 2,11]; 0,022
1199.187 (24 Wochen)	56	14 (25,00)	57	22 (38,60)	0,65 [0,37; 1,13]; 0,132
TOMORROW (52 Wochen)	86	25 (29,1)	87	14 (16,1)	1,81 [1,01; 3,23]; 0,048
Gesamt					Heterogenität:

⁴ Daten aus dem Addendum des IQWiG (A19-64) sofern nicht anders indiziert.

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Nintedanib + BSC		Placebo + BSC		Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC RR [95 %-KI]; p-Wert
	N ^{a)}	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^{a)}	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
					Q=11,62; p-Wert=0,009; I ² =74,20%

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Nintedanib + BSC		Placebo + BSC		Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC RR [95 %-KI]; p-Wert ^{w)}
	N ^{v)}	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Nebenwirkungen	-	-	-	-	-
UEs (ergänzend dargestellt)					
INPULSIS-1	309	298 (96,4)	204	181 (88,7)	-
INPULSIS-2	329	311 (94,5)	219	198 (90,4)	-
1199.187	56	55 (98,2)	57	52 (91,2)	-
TOMORROW	85	80 (94,1)	85	77 (90,6)	-
SUEs					
INPULSIS-1	309	96 (31,1)	204	55 (27,0)	1,15 [0,87; 1,53]; 0,318
INPULSIS-2	329	98 (29,8)	219	72 (32,9)	0,91 [0,70; 1,17]; 0,444
1199.187	56	8 (14,3)	57	9 (15,8)	0,90 [0,38; 2,18]; 0,823
TOMORROW	85	23 (27,1)	85	26 (30,6)	0,88 [0,55; 1,42]; 0,682 ^{x)}
Gesamt					0,99 [0,79; 1,23]; 0,866 ^{e)}
Abbruch wegen UEs					
INPULSIS-1	309	65 (21,0)	204	22 (10,8)	1,95 [1,24; 3,06]; 0,002
INPULSIS-2	329	58 (17,6)	219	33 (15,1)	1,17 [0,79; 1,73]; 0,430
1199.187	56	8 (14,3)	57	3 (5,3)	2,71 [0,76; 9,71]; 0,106
TOMORROW	85	26 (30,6)	85	22 (25,9)	1,18 [0,73; 1,91]; 0,532 ^{x)}
Gesamt					1,44 [0,86; 2,40]; 0,109 ^{e)}

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Nintedanib + BSC		Placebo + BSC		Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC
	N ^{v)}	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^{w)}
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)					
INPULSIS-1	309	235 (76,1)	204	71 (34,8)	2,19 [1,79; 2,66]; < 0,001 ^{x)}
INPULSIS-2	329	253 (76,9)	219	97 (44,3)	1,74 [1,48; 2,04]; < 0,001 ^{x)}
1199.187	56	48 (85,7)	57	30 (52,6)	1,63 [1,25; 2,13]; < 0,001 ^{x)}
TOMORROW	85	63 (74,1)	85	27 (31,8)	2,33 [1,67; 3,26]; < 0,001 ^{x)}
Gesamt					1,92 [1,48; 2,49]; 0,004 ^{e)}
darin enthalten:					
Diarrhö (PT)					
INPULSIS-1	309	190 (61,5)	204	38 (18,6)	3,30 [2,45; 4,46]; < 0,001
INPULSIS-2	329	208 (63,2)	219	40 (18,3)	3,46 [2,58; 4,64]; < 0,001
1199.187	56	40 (71,4)	57	21 (36,8)	1,94 [1,33; 2,83]; < 0,001
TOMORROW	85	47 (55,3)	85	13 (15,3)	3,62 [2,12; 6,18]; < 0,001 ^{x)}
Gesamt					2,99 [1,90; 4,70]; 0,005 ^{e)}
Übelkeit (PT)					
INPULSIS-1	309	70 (22,7)	204	12 (5,9)	3,85 [2,14; 6,92]; < 0,001
INPULSIS-2	329	86 (26,1)	219	16 (7,3)	3,58 [2,16; 5,93]; < 0,001
Studie 1199.187	56	16 (28,6)	57	13 (22,8)	1,25 [0,67; 2,36]; 0,483
TOMORROW	85	20 (23,5)	85	8 (9,4)	2,50 [1,17; 5,36]; 0,014 ^{x)}
Gesamt					Heterogenität ^{y)} : Q = 8,57; p-Wert = 0,036; I ² : 65,0 %
Erbrechen (PT)					
INPULSIS-1	309	40 (12,9)	204	4 (2,0)	6,60 [2,40; 18,2]; < 0,001
INPULSIS-2	329	34 (10,3)	219	7 (3,2)	3,23 [1,46; 7,16]; 0,002
Studie 1199.187	56	9 (16,1)	57	3 (5,3)	3,05 [0,87; 10,70]; 0,062
TOMORROW	85	11 (12,9)	85	4 (4,7)	2,75 [0,91; 8,30]; 0,065 ^{x)}
Gesamt					3,69 [1,99; 6,83]; 0,007 ^{e)}
Schmerzen Oberbauch (PT)					
INPULSIS-1	309	23 (7,4)	204	9 (4,4)	1,69 [0,80; 3,57]; 0,187 ^{x)}
INPULSIS-2	329	18 (5,5)	219	6 (2,7)	2,00 [0,81; 4,95]; 0,135 ^{x)}
Studie 1199.187	56	3 (5,4)	57	3 (5,3)	1,02 [0,21; 4,83] ^{x)} ; k. A.
TOMORROW	85	10 (11,8)	85	3 (3,5)	3,33 [0,95; 11,69]; 0,046 ^{x)}
Gesamt					1,88 [1,06; 3,32]; 0,039 ^{e)}

- a) alle randomisierten Patientinnen und Patienten (Studien INPULSIS 1 und INPULSIS 2) bzw. diejenigen, für die die Einnahme von mindestens einer Dosis der Studienmedikation dokumentiert wurde (Studien 1199.187 und TOMORROW)
- b) Effekt und KI berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell, adjustiert bezüglich Behandlung, Geschlecht, Alter und Größe; in der TOMORROW Studie zusätzlich adjustiert nach Region
- c) p-Wert berechnet mittels Log-Rank-Test
- d) In der Studie TOMORROW wurde keine nachträgliche Adjuzierung von Exazerbationen durchgeführt, deshalb wurden für diese Studie nicht adjuzierte akute Exazerbationen herangezogen.
- e) Berechnung des IQWiG aus Metaanalyse mit zufälligen Effekten (Knapp-Hartung-Methode)
- f) Responder definiert als „sehr viel besser“, „viel besser“, „ein wenig besser“ oder „keine Veränderung“. Fehlende Werte wurden als Non-Responder eingestuft.
- g) Berechnung des IQWiG von relativem Risiko, KI (asymptotisch)
- h) Berechnung des IQWiG aus Metaanalyse mit festem Effekt
- i) Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.
- j) Eine negative Änderung bedeutet schlechtere Belastbarkeit; ein positiver Gruppenunterschied entspricht einem Vorteil für Nintedanib + BSC.
- k) MMRM-Auswertung adjustiert bezüglich Behandlung, Visite, Wert zu Baseline und Studienteilnehmer, sowie Interaktionsterme für Behandlung und Visite, Wert zu Baseline und Visite.
- l) Standardfehler
- m) ANCOVA mit Ersetzung fehlender Werte gemäß LOCF, adjustiert bezüglich Behandlung, Wert zu Baseline und Region.
- n) Analyse durch ein geeignetes Modell mit sinnvoll interpretierbarer Effektschätzung und Konfidenzintervall nicht verfügbar
- o) Ein höherer Wert bedeutet weniger Hustensymptome bzw. weniger Belastung durch Husten; ein negativer Gruppenunterschied entspricht einem Nachteil für Nintedanib + BSC.
- p) In Modul 4 A ist eine höhere Anzahl in die Auswertung eingegangener Patientinnen und Patienten angegeben als in Modul 5 des Dossiers. Hier sind die Angaben aus Modul 5 dargestellt.
- q) Metaanalyse des pU auf Basis individueller Patientendaten
- r) Ein niedriger Gesamtwert bedeutet eine geringere Beeinträchtigung durch Kurzatmigkeit; ein negativer Gruppenunterschied entspricht einem Vorteil für Nintedanib + BSC.
- s) Ein höherer Wert bedeutet einen besseren Gesundheitszustand; ein positiver Gruppenunterschied entspricht einem Vorteil für Nintedanib + BSC.
- t) Berechnung des IQWiG basierend auf Effektschätzung der Mittelwertdifferenz und KI des MMRM bzw. der ANCOVA bzw. der Metaanalyse mit festem Effekt
- u) Ein höherer Wert bedeutet eine höhere Beeinträchtigung; ein negativer Gruppenunterschied entspricht einem Vorteil für Nintedanib + BSC.
- v) Patientinnen und Patienten, für die die Einnahme von mindestens einer Dosis der Studienmedikation dokumentiert wurde (Treated Set)
- w) χ^2 -Test
- x) Berechnung des IQWiG: RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode)
- y) Q-Test auf Heterogenität

Verwendete Abkürzungen:

BSC: Best-Supportive-Care; CASA-Q: Cough and Sputum Assessment Questionnaire; EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; m: Meter; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; PGI-C: Patient's Global Impression of Change; PT: Preferred Term; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire; SOBQ: Shortness of Breath Questionnaire; SOC: System Organ Class; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

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

Erwachsene Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose

ca. 1.800-18.900 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Ofev® (Wirkstoff: Nintedanib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 31. Juli 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.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Nintedanib (Ofev®)	36.321,15 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Pirfenidon ⁵	37.387,78 €
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 15. September 2019)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

⁵ nur für Patienten mit leichter bis mittelschwerer idiopathischer pulmonaler Fibrose entsprechend der Zulassung

II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 17. Oktober 2019 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 17. Oktober 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
und für Verbraucherschutz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Montag, 2. Dezember 2019
BAnz AT 02.12.2019 B3
Seite 1 von 10

Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Nintedanib
(Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung
der 50 Millionen Euro Grenze)**

Vom 17. Oktober 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 17. Oktober 2019 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 17. Oktober 2019 (BAnz AT 20.11.2019 B2), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

- Die Angaben zu Nintedanib in der Fassung des Beschlusses vom 3. September 2015 (BAnz AT 07.10.2015 B2) werden aufgehoben.
- Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Nintedanib wie folgt ergänzt:

Nintedanib

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 15. Januar 2015):

Ofev[®] wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung der idiopathischen Lungenfibrose (IPF).

- Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Pirfenidon (nur für Patientinnen oder 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.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Nintedanib gegenüber Best-Supportive-Care:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose

Studien INPULSIS-1, INPULSIS-2, 1199.187, TOMORROW (RCTs; Nintedanib² + BSC vs. Placebo + BSC)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Nintedanib + BSC		Placebo + BSC		Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC HR [95 %-KI] ^b ; p-Wert ^c
	N ^a	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI]; Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI]; Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Mortalität					
Gesamtüberleben					
INPULSIS-1	309	k. A.; 13 (4,2)	204	k. A.; 13 (6,4)	0,63 [0,29; 1,36]; 0,288

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A19-36) sofern nicht anders indiziert.

² Dosierung 2 x 150 mg/Tag



Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Nintedanib + BSC		Placebo + BSC		Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC HR [95 %-KI] ^b ; p-Wert ^b
	N ^a	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI]; Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI]; Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
INPULSIS-2	329	k. A.; 22 (6,7)	219	k. A.; 20 (9,1)	0,74 [0,40; 1,35]; 0,300
1199.187	56	k. A.; 1 (1,8)	57	k. A.; 4 (7,0)	0,15 [0,02; 1,39]; 0,194
TOMORROW	86	k. A.; 7 (8,1)	87	k. A.; 9 (10,3)	0,73 [0,27; 1,98]; 0,538
Gesamt					0,66 [0,37; 1,17]; 0,103

Morbidität

Adjudizierte akute Exazerbationen

INPULSIS-1	309	k. A.; 7 (2,3)	204	k. A.; 8 (3,9)	0,55 [0,20; 1,54]; 0,302
INPULSIS-2	329	k. A.; 5 (1,5)	219	k. A.; 16 (7,3)	0,20 [0,07; 0,56]; 0,001
1199.187	56	k. A.; 1 (1,8)	57	k. A.; 2 (3,5)	0,39 [0,03; 4,91]; 0,576
TOMORROW ^a	86	k. A.; 2 (2,3)	87	k. A.; 12 (13,8)	0,16 [0,04; 0,71]; 0,016
Gesamt					0,29 [0,11; 0,77]; 0,028 ^a

Notwendigkeit der Versorgung mit Sauerstoff

INPULSIS-1	Endpunkt nicht erhoben				
INPULSIS-2	Endpunkt nicht erhoben				
1199.187	Endpunkt nicht erhoben				
TOMORROW	86	k. A.; 2 (2,3)	87	k. A.; 3 (3,4)	0,66 [0,11; 4,00]; 0,652

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Nintedanib + BSC		Placebo + BSC		Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC RR [95 %-KI]; p-Wert
	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	

Morbidität

Veränderung des respiratorischen Zustands (PGI-C)^f

INPULSIS-1	309	188 (60,84)	204	112 (54,90)	1,11 [0,95; 1,29] ^g
------------	-----	----------------	-----	----------------	-----------------------------------



Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Nintedanib + BSC		Placebo + BSC		Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC
	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
IMPULSIS-2	329	203 (61,70)	219	118 (53,88)	1,15 [0,99; 1,33] ^g
1199.187	Endpunkt nicht erhoben				
TOMORROW	Endpunkt nicht erhoben				
Gesamt					1,13 [1,01; 1,25]; 0,028 ^h

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Nintedanib + BSC				Placebo + BSC				Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC
	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	Jährl. Abnahme MW (SE)	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	Jährl. Abnahme MW (SE)	MWD (SE) [95 %-KI]; p-Wert
Morbidität									
Jährliche Abnahme der forcierten Vitalkapazität (FVC) [ml] ³ (ergänzend dargestellt)									
IMPULSIS 1	309	2756,8 (735,12)	2669 (772,04)	114,65 (15,33)	204	2844,5 (820,11)	2669,0 (772,04)	239,91 (18,71)	125,26 (24,21) [77,68; 172,84]; < 0,0001
IMPULSIS 2	329	2672,8 (775,96)	2637,3 (811,80)	113,59 (15,73)	219	2619,0 (787,35)	2512,5 (821,44)	207,32 (19,31)	93,73 (24,91) [44,78; 142,68]; 0,0002
1199.187	56	2996,81 (831,25)	k. A.	-9,35 (58,50)	57	2921,26 (833,91)	k. A.	185,72 (57,36)	195,07 (82,26) [31,87; 358,26] 0,0196
Gesamt									112,42 (16,998) [79,06; 145,77]; < 0,0001

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Nintedanib + BSC			Placebo + BSC			Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC
	N ⁱ	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SE)	N ⁱ	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
Morbidität							
Belastbarkeit (6 Minuten Gehstest, [m]) ^j							
IMPULSIS-1	Endpunkt nicht erhoben						
IMPULSIS-2	Endpunkt nicht erhoben						
1199.187	55	345,46 (140,71)	4,93 (11,43) ^k	52	347,69 (146,26)	-13,01 (11,49) ^k	17,93 [-14,26; 50,12]; 0,272 ^k
TOMORROW	63	437,0 (13,69) ^l	-29,35 (12,96) ^m	69	411,1 (15,90) ^l	-35,87 (12,73) ^m	6,32 [-27,08; 39,72]; 0,710 ^m
Gesamt							... ⁿ

^g Daten aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers. Die Studie TOMORROW wird vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier nicht für die Ableitung des Zusatznutzens eingeschlossen. Demzufolge liegen für die FVC Abnahme in der Studie TOMORROW keine Daten vor.



Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Nintedanib + BSC			Placebo + BSC			Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC
	N [†]	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SE)	N [†]	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
Husten (CASA-Q)^o							
Hustensymptome							
IMPULSIS-1	302 ^p	58,63 (23,59)	-0,76 (1,14) ^k	202 ^p	56,29 (22,86)	-0,52 (1,40) ^k	-0,24 [-3,78; 3,30]; 0,894 ^k
IMPULSIS-2	323 ^p	61,60 (23,89)	-0,33 (1,09) ^k	215 ^p	62,52 (21,42)	-2,38 (1,33) ^k	2,05 [-1,31; 5,41]; 0,233 ^k
1199.187	Endpunkt nicht erhoben						
TOMORROW	Endpunkt nicht erhoben						
Gesamt							0,95 [-1,49; 3,38]; 0,445 ^q
Hustenbelastung							
IMPULSIS-1	302 ^p	74,22 (22,84)	-2,36 (1,01) ^k	202 ^p	74,18 (22,34)	-4,00 (1,24) ^k	1,64 [-1,49; 4,77]; 0,304 ^k
IMPULSIS-2	322 ^p	75,55 (24,12)	-2,58 (0,99) ^k	215 ^p	77,04 (21,88)	-4,39 (1,21) ^k	1,81 [-1,26; 4,88]; 0,248 ^k
1199.187	Endpunkt nicht erhoben						
TOMORROW	Endpunkt nicht erhoben						
Gesamt							1,73 [-0,46; 3,92]; 0,121 ^q
Dyspnoe (SOBQ)^r							
IMPULSIS-1	267	32,58 (22,98)	6,73 (1,11) ^k	178	32,24 (23,35)	7,61 (1,38) ^k	-0,88 [-4,35; 2,60]; 0,620 ^k
IMPULSIS-2	302	33,10 (25,70)	6,69 (1,07) ^k	204	33,53 (24,08)	9,07 (1,30) ^k	-2,38 [-5,68; 0,93]; 0,159 ^k
1199.187	53	25,39 (19,89)	3,42 (2,07) ^k	50	42,25 (24,55)	-2,48 (2,10) ^k	5,90 [-0,15; 11,95]; 0,056 ^k
TOMORROW	Endpunkt nicht erhoben						
Gesamt							- ⁿ
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)^s							
IMPULSIS-1	293 ^p	66,71 (17,42)	-2,95 (0,94) ^k	197 ^p	68,02 (16,34)	-6,04 (1,17) ^k	3,09 [0,14; 6,03]; 0,040 ^k
IMPULSIS-2	312 ^p	69,77 (18,85)	-2,50 (0,91) ^k	211 ^p	67,75 (16,47)	-6,90 (1,11) ^k	4,39 [1,59; 7,20]; 0,002 ^k



Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Nintedanib + BSC			Placebo + BSC			Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert Hedges'g [95 %-KI]
1199.187	Endpunkt nicht erhoben						
TOMORROW	Endpunkt nicht erhoben						
Gesamt							3,81 [1,78; 5,85]; < 0,001 ^a 0,25 [0,12; 0,39] ^f

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Nintedanib + BSC			Placebo + BSC			Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert Hedges'g [95 %-KI]

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

SGRQ Gesamtscore^d (ergänzend dargestellt)

INPULSIS-1	289	39,55 (17,63)	4,34 (0,80) ^k	200	39,79 (18,48)	4,39 (0,96) ^k	-0,05 [-2,50; 2,40]; 0,966 ^k
INPULSIS-2	320	39,46 (20,47)	2,80 (0,73) ^k	213	39,39 (18,65)	5,48 (0,89) ^k	-2,69 [-4,95; -0,43]; 0,020 ^k -0,21 [-0,38; -0,03] ^f
1199.187	55	35,75 (17,49)	-2,44 (1,54) ^k	53	44,39 (18,49)	-2,75 (1,55) ^k	0,31 [-4,10; 4,72]; 0,889 ^k
TOMORROW	75	40,2 (2,09) ^l	-0,66 (1,71) ^m	79	41,8 (2,03) ^l	5,46 (1,73) ^m	-6,12 [-10,57; -1,67]; 0,007 ^m -0,43 [-0,75; -0,11] ^f
Gesamt							- ⁿ

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Nintedanib + BSC		Placebo + BSC		Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC
	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

SGRQ-Responder (Verringerung um ≥ 4 Punkte)^d

INPULSIS-1 (52 Wochen)	309	83 (20,39)	204	49 (24,02)	0,85 [0,61; 1,18]; 0,351
INPULSIS-2 (52 Wochen)	329	83 (25,23)	219	37 (16,89)	1,49 [1,05; 2,11]; 0,022
1199.187 (24 Wochen)	56	14 (25,00)	57	22 (38,60)	0,65 [0,37; 1,13]; 0,132

^a Daten aus dem Addendum des IQWiG (A19-B4) sofern nicht anders indiziert.



Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Nintedanib + BSC		Placebo + BSC		Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC RR [95 %-KI]; p-Wert
	N ^e	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^e	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
TOMORROW (52 Wochen)	86	25 (29,1)	87	14 (16,1)	1,81 [1,01; 3,23]; 0,048
Gesamt					Heterogenität: Q = 11,62; p-Wert = 0,009; I ² = 74,20 %

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Nintedanib + BSC		Placebo + BSC		Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC RR [95 %-KI]; p-Wert ^W
	N ^e	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	

Nebenwirkungen

UEs (ergänzend dargestellt)

INPULSIS-1	309	298 (96,4)	204	181 (88,7)	–
INPULSIS-2	329	311 (94,5)	219	198 (90,4)	–
1199.187	56	55 (98,2)	57	52 (91,2)	–
TOMORROW	85	80 (94,1)	85	77 (90,6)	–

SUEs

INPULSIS-1	309	96 (31,1)	204	55 (27,0)	1,15 [0,87; 1,53]; 0,318
INPULSIS-2	329	98 (29,8)	219	72 (32,9)	0,91 [0,70; 1,17]; 0,444
1199.187	56	8 (14,3)	57	9 (15,8)	0,90 [0,38; 2,18]; 0,823
TOMORROW	85	23 (27,1)	85	26 (30,6)	0,88 [0,55; 1,42]; 0,682 ^e
Gesamt					0,99 [0,79; 1,23]; 0,866 ^e

Abbruch wegen UEs

INPULSIS-1	309	65 (21,0)	204	22 (10,8)	1,95 [1,24; 3,06]; 0,002
INPULSIS-2	329	58 (17,6)	219	33 (15,1)	1,17 [0,79; 1,73]; 0,430
1199.187	56	8 (14,3)	57	3 (5,3)	2,71 [0,76; 9,71]; 0,106



Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Nintedanib + BSC		Placebo + BSC		Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC RR [95 %-KI]: p-Wert ^{ab} :
	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
TOMORROW	85	26 (30,6)	85	22 (25,9)	1,18 [0,73; 1,91]; 0,532 ^x
Gesamt					1,44 [0,86; 2,40]; 0,109 ^a
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)					
INPULSIS-1	309	235 (76,1)	204	71 (34,8)	2,19 [1,79; 2,66]; < 0,001 ^x
INPULSIS-2	329	253 (76,9)	219	97 (44,3)	1,74 [1,48; 2,04]; < 0,001 ^x
1199.187	56	48 (85,7)	57	30 (52,6)	1,63 [1,25; 2,13]; < 0,001 ^x
TOMORROW	85	63 (74,1)	85	27 (31,8)	2,33 [1,67; 3,26]; < 0,001 ^x
Gesamt					1,92 [1,48; 2,49]; 0,004 ^a
darin enthalten:					
Diarrhö (PT)					
INPULSIS-1	309	190 (61,5)	204	38 (18,6)	3,30 [2,45; 4,46]; < 0,001
INPULSIS-2	329	208 (63,2)	219	40 (18,3)	3,46 [2,58; 4,64]; < 0,001
1199.187	56	40 (71,4)	57	21 (36,8)	1,94 [1,33; 2,83]; < 0,001
TOMORROW	85	47 (55,3)	85	13 (15,3)	3,62 [2,12; 6,18]; < 0,001 ^x
Gesamt					2,99 [1,90; 4,70]; 0,005 ^a
Übelkeit (PT)					
INPULSIS-1	309	70 (22,7)	204	12 (5,9)	3,85 [2,14; 6,92]; < 0,001
INPULSIS-2	329	86 (26,1)	219	16 (7,3)	3,58 [2,16; 5,93]; < 0,001
1199.187	56	16 (28,6)	57	13 (22,8)	1,25 [0,67; 2,36]; 0,483



Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Nintedanib + BSC		Placebo + BSC		Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC RR [95 %-KI]; p-Wert ^h
	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
TOMORROW	85	20 (23,5)	85	8 (9,4)	2,50 [1,17; 5,36]; 0,014 ^c
Gesamt					Heterogenität ^f : Q = 8,57; p-Wert = 0,036; I ² : 65,0 %
Erbrechen (PT)					
INPULSIS-1	309	40 (12,9)	204	4 (2,0)	6,60 [2,40; 18,2]; < 0,001
INPULSIS-2	329	34 (10,3)	219	7 (3,2)	3,23 [1,46; 7,16]; 0,002
1199.187	56	9 (16,1)	57	3 (5,3)	3,05 [0,87; 10,70]; 0,062
TOMORROW	85	11 (12,9)	85	4 (4,7)	2,75 [0,91; 8,30]; 0,065 ^c
Gesamt					3,69 [1,99; 6,83]; 0,007 ^a
Schmerzen Oberbauch (PT)					
INPULSIS-1	309	23 (7,4)	204	9 (4,4)	1,69 [0,80; 3,57]; 0,187 ^c
INPULSIS-2	329	18 (5,5)	219	6 (2,7)	2,00 [0,81; 4,95]; 0,135 ^c
1199.187	56	3 (5,4)	57	3 (5,3)	1,02 [0,21; 4,83] ^c ; k. A.
TOMORROW	85	10 (11,8)	85	3 (3,5)	3,33 [0,95; 11,69]; 0,046 ^c
Gesamt					1,88 [1,06; 3,32]; 0,039 ^a

- a Alle randomisierten Patientinnen und Patienten (Studien INPULSIS 1 und INPULSIS 2) bzw. diejenigen, für die die Einnahme von mindestens einer Dosis der Studienmedikation dokumentiert wurde (Studien 1199.187 und TOMORROW).
- b Effekt und KI berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell, adjustiert bezüglich Behandlung, Geschlecht, Alter und Größe; in der TOMORROW-Studie zusätzlich adjustiert nach Region.
- c p-Wert berechnet mittels Log-Rank-Test.
- d In der Studie TOMORROW wurde keine nachträgliche Adjudizierung von Exazerbationen durchgeführt, deshalb wurden für diese Studie nicht adjudizierte akute Exazerbationen herangezogen.
- e Berechnung des IOWiG aus Metaanalyse mit zufälligen Effekten (Knapp-Hartung-Methode).
- f Responder definiert als „sehr viel besser“, „viel besser“, „ein wenig besser“ oder „keine Veränderung“. Fehlende Werte wurden als Non-Responder eingestuft.
- g Berechnung des IOWiG von relativem Risiko, KI (asymptotisch).
- h Berechnung des IOWiG aus Metaanalyse mit festem Effekt.



- i Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.
- j Eine negative Änderung bedeutet schlechtere Belastbarkeit; ein positiver Gruppenunterschied entspricht einem Vorteil für Nintedanib + BSC.
- k MMRM-Auswertung adjustiert bezüglich Behandlung, Visite, Wert zu Baseline und Studienteilnehmer, sowie Interaktionsterme für Behandlung und Visite, Wert zu Baseline und Visite.
- l Standardfehler
- m ANCOVA mit Ersetzung fehlender Werte gemäß LOCF, adjustiert bezüglich Behandlung, Wert zu Baseline und Region.
- n Analyse durch ein geeignetes Modell mit sinnvoll interpretierbarer Effektschätzung und Konfidenzintervall nicht verfügbar.
- o Ein höherer Wert bedeutet weniger Hustensymptome bzw. weniger Belastung durch Husten; ein negativer Gruppenunterschied entspricht einem Nachteil für Nintedanib + BSC.
- p In Modul 4 A ist eine höhere Anzahl in die Auswertung eingegangener Patientinnen und Patienten angegeben als in Modul 5 des Dossiers. Hier sind die Angaben aus Modul 5 dargestellt.
- q Metaanalyse des pU auf Basis individueller Patientendaten.
- r Ein niedriger Gesamtwert bedeutet eine geringere Beeinträchtigung durch Kurzatmigkeit; ein negativer Gruppenunterschied entspricht einem Vorteil für Nintedanib + BSC.
- s Ein höherer Wert bedeutet einen besseren Gesundheitszustand; ein positiver Gruppenunterschied entspricht einem Vorteil für Nintedanib + BSC.
- t Berechnung des IOWiG basierend auf Effektschätzung der Mittelwertdifferenz und KI des MMRM bzw. der ANCOVA bzw. der Metaanalyse mit festem Effekt.
- u Ein höherer Wert bedeutet eine höhere Beeinträchtigung; ein negativer Gruppenunterschied entspricht einem Vorteil für Nintedanib + BSC.
- v Patientinnen und Patienten, für die die Einnahme von mindestens einer Dosis der Studienmedikation dokumentiert wurde (Treated Set).
- w χ^2 -Test
- x Berechnung des IOWiG: RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode).
- y Q-Test auf Heterogenität.

Verwendete Abkürzungen:

BSC: Best-Supportive-Care; CASA-C: Cough and Sputum Assessment Questionnaire; EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; m: Meter; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; PGI-C: Patient's Global Impression of Change; PT: Preferred Term; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire; SOBO: Shortness of Breath Questionnaire; SOC: System Organ Class; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

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

Erwachsene Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose

ca. 1 800 bis 18 900 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Ofev[®] (Wirkstoff: Nintedanib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 31. Juli 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.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Nintedanib (Ofev [®])	36 321,15 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Pirfenidon ⁵	37 387,78 €
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Tabax: 15. September 2019)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

⁵ nur für Patienten mit leichter bis mittelschwerer idiopathischer pulmonaler Fibrose entsprechend der Zulassung



II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA mit Wirkung vom 17. Oktober 2019 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 17. Oktober 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 10. April 2019 ein Dossier zum Wirkstoff Nintedanib eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. Juli 2019 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 13. September 2019 übermittelt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung (sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung) zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patienten-gruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nintedanib (Überschreitung 50 Mio. € Grenze) - Gemeinsamer Bundesausschuss



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nintedanib (Überschreitung 50 Mio. € Grenze)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Nintedanib
- **Handelsname:** Ofev®
- **Therapeutisches Gebiet:** idiopathische pulmonale Fibrose (Krankheiten des Atmungssystems)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
- **Orphan Drug:** ja

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.04.2019
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.07.2019
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 05.08.2019
- **Beschlussfassung:** Mitte Oktober 2019
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V (Überschreitung der 50 Millionen-Euro-Umsatzgrenze).
Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2019-04-15-D-450)

Modul 1

(PDF 227,0 kB)

Modul 2

(PDF 604,1 kB)

Modul 3

(PDF 1,7 MB)

Modul 4

(PDF 4,2 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 2,6 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Nintedanib (Ofev®)

Ofev wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung der idiopathischen Lungenfibrose (IPF).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/457/>

15.07.2019 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nintedanib (Überschreitung 50 Mio. € Grenze) - Gemeinsamer Bundesausschuss
Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Nintedanib zur Behandlung der idiopathischen pulmonalen Fibrose (IPF) ist:

- Pirfenidon (nur für Patienten mit leichter bis mittelschwerer idiopathischer pulmonaler Fibrose entsprechend der Zulassung)

oder

- Best-Supportive-Care.

Stand der Information: Februar 2019

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.07.2019 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 1.019,7 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 05.08.2019
 - Mündliche Anhörung: 26.08.2019
- Bitte melden Sie sich bis zum 19.08.2019 **per E-Mail** an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(Word 155,5 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **05.08.2019** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Nintedanib - 2019-04-15-D-450*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerFO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 26.08.2019 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 19.08.2019 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Oktober 2019). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 01.01.2015 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 15.03.2015 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 26.08.2019 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Nintedanib**

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	05.08.2019
medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	16.07.2019
Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin	23.07.2019
Roche Pharma AG	05.08.2019
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	05.08.2019
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	05.08.2019

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG						
Henschel, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Raming, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Stansen, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Mehlig, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH						
Johannes, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin						
Behr, Hr. Prof. Dr. med.	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Roche Pharma AG						
Julian, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	ja
Jauss, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG						
Wacker, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Stryewski, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Kumpf, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Rasch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Datum	05.08.2019
Stellungnahme zu	Nintedanib (Ofev®)
Stellungnahme von	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																		
<p>Vorwort</p> <p>Die idiopathische Lungenfibrose (IPF) ist eine chronisch progrediente Lungenerkrankung, die häufig innerhalb weniger Jahre zum Tode führt. Ausgewiesen als Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden steht Nintedanib (Ofev®) seit März 2015 für die Behandlung der IPF in Deutschland als wichtiges und in der Versorgung etabliertes Medikament zur Verfügung.</p> <p>Die Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (nachfolgend BI) nimmt im Folgenden Stellung zur Nutzenbewertung von Nintedanib in der Indikation IPF nach Überschreitung der 50 Mio. € Umsatzgrenze. Die Stellungnahme gliedert sich in vier Abschnitte, wie in Tabelle 1 dargestellt.</p> <p>Sie erfolgt unter Berücksichtigung der Anforderungen, die sich aus der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), den regulatorischen Anforderungen sowie den Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben.</p> <p>Tabelle 1: Inhaltsübersicht</p> <table border="1" data-bbox="147 976 1193 1382"> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>Zusammenfassung der wesentlichen Aspekte der Stellungnahme</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>Vorteil bei Gesamtsterblichkeit und akuten Exazerbationen</td> </tr> <tr> <td>2.1</td> <td>Statistisch signifikanter Vorteil im Endpunkt Zeit bis zum Tod</td> </tr> <tr> <td>2.2</td> <td>Statistisch signifikante Reduktion von akuten Exazerbationen als schwerwiegende Ereignisse</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>FVC-Abnahme als anerkanntes Surrogat für Mortalität</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>Positive Effekte auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität</td> </tr> <tr> <td>4.1</td> <td>Statistisch signifikanter Vorteil bei PGI-C-Respondern</td> </tr> <tr> <td>4.2</td> <td>Bestätigter Vorteil im SGRQ-Gesamtscore und bei SGRQ-Respondern</td> </tr> <tr> <td>4.3</td> <td>Korrelation von PGI-C und SGRQ</td> </tr> </tbody> </table>	1	Zusammenfassung der wesentlichen Aspekte der Stellungnahme	2	Vorteil bei Gesamtsterblichkeit und akuten Exazerbationen	2.1	Statistisch signifikanter Vorteil im Endpunkt Zeit bis zum Tod	2.2	Statistisch signifikante Reduktion von akuten Exazerbationen als schwerwiegende Ereignisse	3	FVC-Abnahme als anerkanntes Surrogat für Mortalität	4	Positive Effekte auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität	4.1	Statistisch signifikanter Vorteil bei PGI-C-Respondern	4.2	Bestätigter Vorteil im SGRQ-Gesamtscore und bei SGRQ-Respondern	4.3	Korrelation von PGI-C und SGRQ	<p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
1	Zusammenfassung der wesentlichen Aspekte der Stellungnahme																		
2	Vorteil bei Gesamtsterblichkeit und akuten Exazerbationen																		
2.1	Statistisch signifikanter Vorteil im Endpunkt Zeit bis zum Tod																		
2.2	Statistisch signifikante Reduktion von akuten Exazerbationen als schwerwiegende Ereignisse																		
3	FVC-Abnahme als anerkanntes Surrogat für Mortalität																		
4	Positive Effekte auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität																		
4.1	Statistisch signifikanter Vorteil bei PGI-C-Respondern																		
4.2	Bestätigter Vorteil im SGRQ-Gesamtscore und bei SGRQ-Respondern																		
4.3	Korrelation von PGI-C und SGRQ																		

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																										
<p>Tabelle 2: Abkürzungsverzeichnis</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="150 419 338 456">Abkürzung</th> <th data-bbox="338 419 1189 456">Bedeutung</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="150 456 338 496">BI</td> <td data-bbox="338 456 1189 496">Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG</td> </tr> <tr> <td data-bbox="150 496 338 536">bid</td> <td data-bbox="338 496 1189 536">zweimal täglich (bis in die)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="150 536 338 576">BSC</td> <td data-bbox="338 536 1189 576">Best Supportive Care</td> </tr> <tr> <td data-bbox="150 576 338 616">FVC</td> <td data-bbox="338 576 1189 616">Forced Vital Capacity (Forcierte Vitalkapazität)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="150 616 338 655">G-BA</td> <td data-bbox="338 616 1189 655">Gemeinsamer Bundesausschuss</td> </tr> <tr> <td data-bbox="150 655 338 695">HR</td> <td data-bbox="338 655 1189 695">Hazard Ratio</td> </tr> <tr> <td data-bbox="150 695 338 735">IPF</td> <td data-bbox="338 695 1189 735">Idiopathic Pulmonary Fibrosis (Idiopathische Lungenfibrose)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="150 735 338 775">IQWiG</td> <td data-bbox="338 735 1189 775">Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</td> </tr> <tr> <td data-bbox="150 775 338 815">KI</td> <td data-bbox="338 775 1189 815">Konfidenzintervall</td> </tr> <tr> <td data-bbox="150 815 338 855">LOCF</td> <td data-bbox="338 815 1189 855">Last Observation Carried Forward (letzter Wert übertragen)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="150 855 338 895">MWD</td> <td data-bbox="338 855 1189 895">Mittelwertdifferenz</td> </tr> <tr> <td data-bbox="150 895 338 935">NRI</td> <td data-bbox="338 895 1189 935">Non-Responder-Imputation</td> </tr> <tr> <td data-bbox="150 935 338 975">OR</td> <td data-bbox="338 935 1189 975">Odds Ratio</td> </tr> <tr> <td data-bbox="150 975 338 1015">PGI-C</td> <td data-bbox="338 975 1189 1015">Patient's Global Impression of Change</td> </tr> <tr> <td data-bbox="150 1015 338 1054">RCT</td> <td data-bbox="338 1015 1189 1054">Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="150 1054 338 1094">SGRQ</td> <td data-bbox="338 1054 1189 1094">St. George's Respiratory Questionnaire</td> </tr> <tr> <td data-bbox="150 1094 338 1134">STE</td> <td data-bbox="338 1094 1189 1134">Surrogate Threshold Effect (geeigneter Surrogatschwellenwert)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="150 1134 338 1174">UE</td> <td data-bbox="338 1134 1189 1174">Unerwünschte Ereignisse</td> </tr> <tr> <td data-bbox="150 1174 338 1214">WOCF</td> <td data-bbox="338 1174 1189 1214">Worst Observation Carried Forward (schlechtester Wert übertragen)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="150 1214 338 1248">ZVT</td> <td data-bbox="338 1214 1189 1248">Zweckmäßige Vergleichstherapie</td> </tr> </tbody> </table>	Abkürzung	Bedeutung	BI	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	bid	zweimal täglich (bis in die)	BSC	Best Supportive Care	FVC	Forced Vital Capacity (Forcierte Vitalkapazität)	G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss	HR	Hazard Ratio	IPF	Idiopathic Pulmonary Fibrosis (Idiopathische Lungenfibrose)	IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen	KI	Konfidenzintervall	LOCF	Last Observation Carried Forward (letzter Wert übertragen)	MWD	Mittelwertdifferenz	NRI	Non-Responder-Imputation	OR	Odds Ratio	PGI-C	Patient's Global Impression of Change	RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)	SGRQ	St. George's Respiratory Questionnaire	STE	Surrogate Threshold Effect (geeigneter Surrogatschwellenwert)	UE	Unerwünschte Ereignisse	WOCF	Worst Observation Carried Forward (schlechtester Wert übertragen)	ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Abkürzung	Bedeutung																																										
BI	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG																																										
bid	zweimal täglich (bis in die)																																										
BSC	Best Supportive Care																																										
FVC	Forced Vital Capacity (Forcierte Vitalkapazität)																																										
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss																																										
HR	Hazard Ratio																																										
IPF	Idiopathic Pulmonary Fibrosis (Idiopathische Lungenfibrose)																																										
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen																																										
KI	Konfidenzintervall																																										
LOCF	Last Observation Carried Forward (letzter Wert übertragen)																																										
MWD	Mittelwertdifferenz																																										
NRI	Non-Responder-Imputation																																										
OR	Odds Ratio																																										
PGI-C	Patient's Global Impression of Change																																										
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)																																										
SGRQ	St. George's Respiratory Questionnaire																																										
STE	Surrogate Threshold Effect (geeigneter Surrogatschwellenwert)																																										
UE	Unerwünschte Ereignisse																																										
WOCF	Worst Observation Carried Forward (schlechtester Wert übertragen)																																										
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie																																										

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>1 Zusammenfassung der wesentlichen Aspekte der Stellungnahme</p> <p>Durch die Einbeziehung der Daten aus drei bzw. vier randomisierten kontrollierten Studien (RCT) bietet die erneute Nutzenbewertung von Nintedanib im Anwendungsgebiet IPF eine breitere Evidenzbasis im Vergleich zur ersten Nutzenbewertung (Beschlussfassung 3. September 2015; Gemeinsamer Bundesausschuss, 2015). Insbesondere vor dem Hintergrund einer seltenen Erkrankung stellt diese Datenlage (1430 Patienten) eine besonders umfangreiche und robuste Evidenz dar.</p> <p>Die nachfolgenden Aspekte sind nach Ansicht von BI in die Bewertung des Zusatznutzens von Nintedanib einzubeziehen:</p> <p>Vorteil bei Gesamtsterblichkeit und akuten Exazerbationen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtsterblichkeit: <ul style="list-style-type: none"> ○ Wie in Modul 4 des Dossiers zur Nutzenbewertung dargestellt, zeigt die gepoolte Analyse der INPULSIS Studien und der Studie 1199.187 für den Endpunkt Zeit bis zum Tod, unabhängig von der Ursache, einen deutlichen Trend zugunsten von Nintedanib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) mit einem Hazard Ratio (HR) von 0,65 [0,41; 1,03]; p=0,0775 (Anhang A). ○ In dieser Stellungnahme wird eine Sensitivitätsanalyse vorgelegt, welche zusätzlich die vom IQWiG betrachtete TOMORROW Studie mit in den 	<p>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“.</p> <p>Nintedanib weist eine Zulassung als Orphan Drug auf.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Studienpool einschließt und die Studienarme 150 mg bid Nintedanib, 100 mg bid Nintedanib und Placebo heranzieht. Die 100 mg bid Dosierung ist versorgungsrelevant und Teil der qualitätsgesicherten Anwendung. Für diese erweiterte Analyse zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Nintedanib für den Endpunkt Zeit bis zum Tod, unabhängig von der Ursache, mit einem HR von 0,62 [0,42; 0,94]; p=0,0359 (Anhang A).</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Aus Sicht von BI ergibt sich hieraus, konsistent mit dem statistisch signifikanten Vorteil im Endpunkt jährliche Abnahme der forcierten Vitalkapazität (FVC) als valides Surrogat für Mortalität (siehe unten), ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Nintedanib gegenüber der ZVT. ● Akute Exazerbationen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Exazerbationen sind erhebliche akute Verschlechterungen des Gesundheitszustandes, die maßgeblichen Einfluss auf das Fortschreiten der IPF haben und mit einer hohen Sterblichkeit assoziiert sind. ○ Die Behandlung mit Nintedanib zeigt im Vergleich zur ZVT einen statistisch signifikanten Vorteil im Endpunkt Zeit bis zur ersten adjudizierten akuten Exazerbation, was eine relevante Reduktion schwerwiegender Symptome bedeutet (gepoolte Analyse INPULSIS und Studie 1199.187: HR: 0,32 [0,17; 0,63]; p=0,0010; Sensitivitätsanalyse: p<0,0001; Anhang A). ○ Daraus ergibt sich aus Sicht von BI ein Beleg für einen beträchtlichen 	<p>und TOMORROW ergeben sich Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie zu Nebenwirkungen.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>In der Kategorie Lebensqualität ergibt sich sowohl bei Betrachtung der Mittelwertdifferenzen als auch</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zusatznutzen von Nintedanib gegenüber der ZVT.</p> <p>FVC-Abnahme als anerkanntes Surrogat für Mortalität</p> <ul style="list-style-type: none"> • FVC ist ein valides und medizinisch anerkanntes Surrogat für Mortalität. Diese Bewertung wird durch eine neu vorgelegte Meta-Regressionsanalyse verstärkt, die einen klaren Zusammenhang zwischen FVC und Mortalität auf Effektebene zeigt. • Basierend auf dieser Meta-Regressionsanalyse ist aus der statistisch signifikanten Reduktion der jährlichen FVC-Abnahme eine Reduktion der Gesamtsterblichkeit um etwa 30% abzuleiten. Dies stützt die Aussage zum Zusatznutzen von Nintedanib hinsichtlich Mortalität. • Weiterhin steht die Betrachtung der FVC als Surrogat für Mortalität im Einklang mit den Empfehlungen maßgeblicher Leitlinien, der Evidenz aus umfassenden meta-analytischen Untersuchungen und dem Verständnis der Zulassungsbehörden. <p>Positive Effekte auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vor dem Hintergrund einer chronisch progredienten und schnell verlaufenden Erkrankung wie der IPF stellt die präspezifizierte Responderanalyse des Patient's Global Impression Change (PGI-C) eine geeignete Messung des patientenrelevanten Nutzens dar. Die Analyse der PGI-C-Responder an Woche 52 auf Basis der INPULSIS Studien zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil für Nintedanib im Vergleich zur ZVT. Dieser Effekt wird 	<p>bei Betrachtung der SGRQ-Responder (Verringerung um ≥ 4 Punkte) insgesamt kein Vor- oder Nachteil von Nintedanib + BSC gegenüber Placebo + BSC.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Aufgrund der fraglichen Verblindung bei der Adjudizierung in der Studie INPULSIS-1 und der</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>durch weiterführende Analysen bestätigt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Ergebnisse zur Veränderung des St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)-Gesamtscores sowie der SGRQ-Responder zu Woche 52 unterstützen den Vorteil von Nintedanib hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. • Gemessen auf Patientenebene korrelieren die Veränderung des SGRQ und des PGI-C an Woche 52 und zeigen damit eine konsistente positive Veränderung der Lebensqualität. <p>Ableitung des Zusatznutzens</p> <p>Insgesamt liegt für die Nutzenbewertung von Nintedanib in IPF gegenüber der Erstbewertung nun noch umfangreichere Evidenz mit drei (Dossier) bzw. vier RCT (IQWiG) vor. Mit der meta-analytischen Zusammenfassung sind die vorgelegten Daten somit der höchsten Evidenzstufe zuzuordnen.</p> <p>Die mit der Stellungnahme zusätzlich vorgelegten Analysen bestätigen den im Dossier bereits dargelegten Zusatznutzen von Nintedanib gegenüber der ZVT Best Supportive Care (BSC). Damit zeigt sich zusammenfassend, dass Nintedanib für Patienten mit IPF eine gegenüber der ZVT bisher nicht erreichte, deutliche Verbesserung des therapie relevanten Nutzens bedeutet im Sinne einer Verlängerung des Überlebens, einer Verbesserung schwerwiegender Symptome sowie einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.</p> <p>Somit ist der Zusatznutzen von Nintedanib insgesamt im Ausmaß als beträchtlich einzustufen.</p>	<p>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.</p> <p>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.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>2 Vorteil bei Gesamtsterblichkeit und akuten Exazerbationen</p> <p>2.1 Statistisch signifikanter Vorteil im Endpunkt Zeit bis zum Tod</p> <p>In der im Dossier vorgelegten gepoolten Analyse der INPULSIS Studien und der Studie 1199.187 zeigt sich für den Endpunkt Zeit bis zum Tod, unabhängig von der Ursache, ein deutlicher Trend zugunsten von Nintedanib im Vergleich zur ZVT mit einem HR von 0,65 [0,41; 1,03]; p=0,0775 (Anhang A; Boehringer Ingelheim, 2019a); dies entspricht einer mittleren Reduktion der Gesamtmortalität um 35%.</p> <p>Auf der Vorgehensweise des IQWiG aufbauend, hat BI eine Sensitivitätsanalyse des Gesamtüberlebens durchgeführt, die neben dem 150 mg bid Studienarm (N=85) der TOMORROW Studie zusätzlich den 100 mg bid Studienarm berücksichtigt (N=86). Die 100 mg bid Dosierung von Nintedanib ist Teil der qualitätsgesicherten Anwendung und versorgungsrelevant. Diese Analyse stützt sich auf insgesamt 1430 Patienten (Nintedanib: N=865; Placebo/BSC: N=565) und zeigt einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil für Patienten mit Nintedanib-Behandlung. Das HR für das Gesamtüberleben beträgt 0,62 [95%-KI: 0,42; 0,94]; p=0,0359 (Tabelle 3, Anhang A); dies entspricht einer mittleren Reduktion der Gesamtmortalität um 38%. Damit bestätigt diese Sensitivitätsanalyse den deutlichen Effekt auf den Endpunkt Zeit bis zum Tod, der sich bereits auf Basis der INPULSIS Studien und der Studie 1199.187 zeigte.</p> <p>Insbesondere vor dem Hintergrund einer seltenen Erkrankung stellt die gepoolte Analyse aller verfügbaren und relevanten RCT eine besonders robuste Evidenz dar. Damit ergibt sich hinsichtlich Mortalität aus Sicht von BI ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Nintedanib gegenüber der ZVT.</p>	<p>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.</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

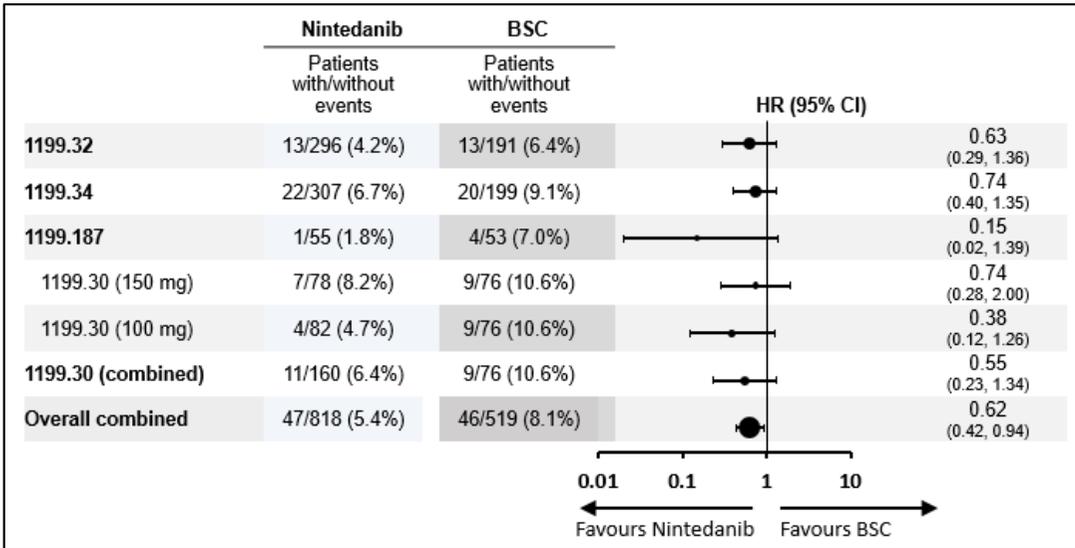
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																
	<p>Die Effektschätzer für die Gesamtmortalität auf Einzelstudien­ebene sowie der Gesamtschätzer der gepoolten Analyse ist in Abbildung 1 dargestellt. Alle Effektschätzer der Einzelstudien deuten auf einen Mortalitätsvorteil von Nintedanib hin.</p>  <table border="1" data-bbox="271 655 1346 1203"> <thead> <tr> <th></th> <th>Nintedanib Patients with/without events</th> <th>BSC Patients with/without events</th> <th>HR (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1199.32</td> <td>13/296 (4.2%)</td> <td>13/191 (6.4%)</td> <td>0.63 (0.29, 1.36)</td> </tr> <tr> <td>1199.34</td> <td>22/307 (6.7%)</td> <td>20/199 (9.1%)</td> <td>0.74 (0.40, 1.35)</td> </tr> <tr> <td>1199.187</td> <td>1/55 (1.8%)</td> <td>4/53 (7.0%)</td> <td>0.15 (0.02, 1.39)</td> </tr> <tr> <td>1199.30 (150 mg)</td> <td>7/78 (8.2%)</td> <td>9/76 (10.6%)</td> <td>0.74 (0.28, 2.00)</td> </tr> <tr> <td>1199.30 (100 mg)</td> <td>4/82 (4.7%)</td> <td>9/76 (10.6%)</td> <td>0.38 (0.12, 1.26)</td> </tr> <tr> <td>1199.30 (combined)</td> <td>11/160 (6.4%)</td> <td>9/76 (10.6%)</td> <td>0.55 (0.23, 1.34)</td> </tr> <tr> <td>Overall combined</td> <td>47/818 (5.4%)</td> <td>46/519 (8.1%)</td> <td>0.62 (0.42, 0.94)</td> </tr> </tbody> </table>		Nintedanib Patients with/without events	BSC Patients with/without events	HR (95% CI)	1199.32	13/296 (4.2%)	13/191 (6.4%)	0.63 (0.29, 1.36)	1199.34	22/307 (6.7%)	20/199 (9.1%)	0.74 (0.40, 1.35)	1199.187	1/55 (1.8%)	4/53 (7.0%)	0.15 (0.02, 1.39)	1199.30 (150 mg)	7/78 (8.2%)	9/76 (10.6%)	0.74 (0.28, 2.00)	1199.30 (100 mg)	4/82 (4.7%)	9/76 (10.6%)	0.38 (0.12, 1.26)	1199.30 (combined)	11/160 (6.4%)	9/76 (10.6%)	0.55 (0.23, 1.34)	Overall combined	47/818 (5.4%)	46/519 (8.1%)	0.62 (0.42, 0.94)	
	Nintedanib Patients with/without events	BSC Patients with/without events	HR (95% CI)																															
1199.32	13/296 (4.2%)	13/191 (6.4%)	0.63 (0.29, 1.36)																															
1199.34	22/307 (6.7%)	20/199 (9.1%)	0.74 (0.40, 1.35)																															
1199.187	1/55 (1.8%)	4/53 (7.0%)	0.15 (0.02, 1.39)																															
1199.30 (150 mg)	7/78 (8.2%)	9/76 (10.6%)	0.74 (0.28, 2.00)																															
1199.30 (100 mg)	4/82 (4.7%)	9/76 (10.6%)	0.38 (0.12, 1.26)																															
1199.30 (combined)	11/160 (6.4%)	9/76 (10.6%)	0.55 (0.23, 1.34)																															
Overall combined	47/818 (5.4%)	46/519 (8.1%)	0.62 (0.42, 0.94)																															

Abbildung 1: Forest-Plot zur gepoolten Analyse der INPULSIS 1 (1199.32), INPULSIS 2 (1199.34), 1199.187 und TOMORROW (1199.30; Studienarme: 150 mg bid Nintedanib, 100 mg bid Nintedanib, Placebo) für den Endpunkt Zeit bis zum Tod, unabhängig von der Ursache; Gesamtschätzer basierend auf individuellen Patientendaten; siehe auch Anhang B; Quelle: Boehringer Ingelheim, 2019b

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																										
	<p>Die auf dem erweiterten Studienpool basierende Sensitivitätsanalyse für weitere Endpunkte ist in Tabelle 3 dargestellt.</p> <p>Tabelle 3: Sensitivitätsanalyse: Gepoolte Analyse INPULSIS, 1199.187 und TOMORROW (Studienarme: 150 mg bid Nintedanib, 100 mg bid Nintedanib, Placebo) auf Basis der individuellen Patientendaten (siehe auch Anhang A für Vergleich mit Dossier Analysen)</p> <table border="1" data-bbox="271 719 1350 1390"> <thead> <tr> <th data-bbox="271 719 869 794">Endpunktkategorie Endpunkt</th> <th data-bbox="869 719 1350 794">Nintedanib vs. BSC Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2" data-bbox="271 794 1350 842">Mortalität</td> </tr> <tr> <td data-bbox="271 842 869 890">Zeit bis zum Tod, unabhängig von der Ursache^a</td> <td data-bbox="869 842 1350 890">HR: 0,62 [0,42; 0,94]; 0,0359</td> </tr> <tr> <td data-bbox="271 890 869 938">Jährliche FVC-Abnahme (in ml)^a</td> <td data-bbox="869 890 1350 938">MWD: 109,53 [77,93; 141,12]; <0,0001</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="271 938 1350 986">Morbidität</td> </tr> <tr> <td data-bbox="271 986 869 1066">Zeit bis zur ersten adjudizierten akuten Exazerbation^a</td> <td data-bbox="869 986 1350 1066">HR: 0,32 [0,19; 0,55]; <0,0001</td> </tr> <tr> <td data-bbox="271 1066 869 1114">Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation^a</td> <td data-bbox="869 1066 1350 1114">HR: 0,54 [0,35; 0,82]; 0,0049</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="271 1114 1350 1161">Gesundheitsbezogene Lebensqualität</td> </tr> <tr> <td data-bbox="271 1161 869 1209">Veränderung SGRQ-Gesamtscore^b</td> <td data-bbox="869 1161 1350 1209">MWD: -2,09 [-3,60; -0,58]; 0,0066</td> </tr> <tr> <td data-bbox="271 1209 869 1257">SGRQ-Responder^b</td> <td data-bbox="869 1209 1350 1257">OR: 1,345 [1,02; 1,77]; 0,0343</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="271 1257 1350 1305">Unerwünschte Ereignisse</td> </tr> <tr> <td data-bbox="271 1305 869 1353">Unerwünschte gastrointestinale Ereignisse^a</td> <td data-bbox="869 1305 1350 1353">RR: 1,90 [1,71; 2,12]; <0,001^c</td> </tr> <tr> <td data-bbox="271 1353 869 1390">UE, die zum Therapieabbruch führten^a</td> <td data-bbox="869 1353 1350 1390">RR: 1,36 [1,07; 1,73]; 0,012^c</td> </tr> </tbody> </table>	Endpunktkategorie Endpunkt	Nintedanib vs. BSC Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Mortalität		Zeit bis zum Tod, unabhängig von der Ursache ^a	HR: 0,62 [0,42; 0,94]; 0,0359	Jährliche FVC-Abnahme (in ml) ^a	MWD: 109,53 [77,93; 141,12]; <0,0001	Morbidität		Zeit bis zur ersten adjudizierten akuten Exazerbation ^a	HR: 0,32 [0,19; 0,55]; <0,0001	Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation ^a	HR: 0,54 [0,35; 0,82]; 0,0049	Gesundheitsbezogene Lebensqualität		Veränderung SGRQ-Gesamtscore ^b	MWD: -2,09 [-3,60; -0,58]; 0,0066	SGRQ-Responder ^b	OR: 1,345 [1,02; 1,77]; 0,0343	Unerwünschte Ereignisse		Unerwünschte gastrointestinale Ereignisse ^a	RR: 1,90 [1,71; 2,12]; <0,001 ^c	UE, die zum Therapieabbruch führten ^a	RR: 1,36 [1,07; 1,73]; 0,012 ^c	<p>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.</p>
Endpunktkategorie Endpunkt	Nintedanib vs. BSC Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert																											
Mortalität																												
Zeit bis zum Tod, unabhängig von der Ursache ^a	HR: 0,62 [0,42; 0,94]; 0,0359																											
Jährliche FVC-Abnahme (in ml) ^a	MWD: 109,53 [77,93; 141,12]; <0,0001																											
Morbidität																												
Zeit bis zur ersten adjudizierten akuten Exazerbation ^a	HR: 0,32 [0,19; 0,55]; <0,0001																											
Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation ^a	HR: 0,54 [0,35; 0,82]; 0,0049																											
Gesundheitsbezogene Lebensqualität																												
Veränderung SGRQ-Gesamtscore ^b	MWD: -2,09 [-3,60; -0,58]; 0,0066																											
SGRQ-Responder ^b	OR: 1,345 [1,02; 1,77]; 0,0343																											
Unerwünschte Ereignisse																												
Unerwünschte gastrointestinale Ereignisse ^a	RR: 1,90 [1,71; 2,12]; <0,001 ^c																											
UE, die zum Therapieabbruch führten ^a	RR: 1,36 [1,07; 1,73]; 0,012 ^c																											

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>a: Gepoolte Analyse INPULSIS Studien, Studie 1199.187 und TOMORROW Studie (Studienarme:150 mg bid Nintedanib, 100 mg bid Nintedanib, Placebo) zu Woche 52 b: Gepoolte Analyse INPULSIS Studien und TOMORROW Studie (Studienarme:150 mg bid Nintedanib, 100 mg bid Nintedanib, Placebo) zu Woche 52 c: p-Wert berechnet mit Cochran-Mantel-Haenszel Methode</p> <p>Methodik der gepoolten Analysen analog zum Dossier</p> <p>Zeit bis zur ersten adjudizierten akuten Exazerbation: nachträglich durch ein unabhängiges Bewertungskomitee bestätigt (in INPULSIS und 1199.187); Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation: durch den Prüfartzet bewertet; SGRQ-Responder: definiert als Patienten mit Verbesserung im Gesamtscores von ≤ -4 Punkten.</p> <p>Quellen: Boehringer Ingelheim, 2019a; Boehringer Ingelheim, 2019b</p> <p>2.2 Statistisch signifikante Reduktion von akuten Exazerbationen als schwerwiegende Ereignisse</p> <p>Exazerbationen sind erhebliche akute Verschlechterungen des ohnehin schon eingeschränkten Gesundheitszustandes, die maßgeblichen Einfluss auf das Fortschreiten der IPF haben und mit einer hohen Sterblichkeit assoziiert sind (Song et al., 2011). Innerhalb eines Jahres nach einer Exazerbation liegt die Sterblichkeit bei 80-90% der betroffenen Patienten (Collard et al., 2007). Deshalb ist die Vermeidung akuter Exazerbationen als schwerwiegendes patientenrelevantes Ereignis ein wichtiges Therapieziel.</p> <p>Wie in Modul 4 des Dossiers zur Nutzenbewertung dargelegt, zeigt die gepoolte Analyse der INPULSIS Studien und der Studie 1199.187 für den Endpunkt Zeit bis zur ersten adjudizierten akuten Exazerbation einen statistisch signifikanten Vorteil von Nintedanib gegenüber der ZVT mit einem HR von 0,32 [0,17; 0,63]; p=0,0010.</p>	<p>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.</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Dies bedeutet eine relative Risikoreduktion von 68% unter der Behandlung mit Nintedanib gegenüber der ZVT (Anhang A; Boehringer Ingelheim, 2019a). Daraus ergibt sich aus Sicht von BI ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p> <p>Auch der G-BA sah für diesen Endpunkt im ersten Nutzenbewertungsverfahren vom 03. September 2015 einen Zusatznutzen (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2015). Im aktuellen Verfahren kommt das IQWiG in seiner Nutzenbewertung unter Hinzunahme der TOMORROW Studie zum Ergebnis: Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen für das schwerwiegende Ereignis adjudizierte akute Exazerbationen (HR: 0,29 [0,11; 0,77]; p=0,028; IQWiG, 2019).</p> <p>Die Ergebnisse der in dieser Stellungnahme vorgelegten Sensitivitätsanalyse basierend auf dem erweiterten Studienpool zum Endpunkt der adjudizierten akuten Exazerbationen bestätigen den Vorteil von Nintedanib gegenüber der ZVT (Tabelle 3, Anhang A).</p> <p>Insgesamt zeigt sich, dass unabhängig vom Studienpool ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil hinsichtlich der Reduktion von akuten Exazerbationen unter der Behandlung mit Nintedanib besteht. Dieser ist als ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der ZVT einzustufen.</p>	<p>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.</p> <p>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).</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Für den Endpunkt adjudizierte akute Exazerbationen ergibt sich ein beträchtlicher Zusatznutzen von Nintedanib + BSC gegenüber Placebo + BSC.
	<p>3 FVC-Abnahme als anerkanntes Surrogat für Mortalität</p> <p>Unter Berücksichtigung relevanter Leitlinien, der Evidenz aus umfassenden meta-analytischen Untersuchungen und im Einklang mit dem Verständnis der Zulassungsbehörden wurde in den Studien zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Nintedanib im Anwendungsgebiet IPF die jährliche Abnahme der FVC als primärer Endpunkt für die Bestimmung des therapeutischen Effekts gewählt.</p> <p>FVC ist ein medizinisch anerkanntes Surrogat für Mortalität. FVC korreliert mit dem Krankheitsverlauf und stellt den stärksten klinischen Prädiktor für die Mortalität bei IPF-Patienten dar. Bereits bei der Erstbewertung von Nintedanib im Anwendungsgebiet IPF lag diesbezüglich umfangreiche Evidenz vor (Boehringer Ingelheim, 2015). Seitdem konnte die Korrelation zwischen FVC und Mortalität durch weitere umfassende Analysen erhärtet werden (Paterniti et al., 2017; Reichmann et al., 2015; Boehringer Ingelheim, 2019a). Die FVC wird daher von BI als Surrogatparameter für Mortalität angesehen und für die Nutzenbewertung berücksichtigt.</p> <p>Auch Zulassungsbehörden haben FVC als Surrogatparameter anerkannt und</p>	<p>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.</p> <p>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).</p> <p>Bei der FVC handelt es sich um ein Surrogat. Die vom pharmazeutischen Unternehmer zur Surrogatvalidierung für den patientenrelevanten Endpunkt Mortalität vorgelegten Daten sind aufgrund</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>sowohl Nintedanib als auch Pirfenidon aufgrund einer statistisch signifikanten Verringerung der FVC-Abnahme eine Zulassung erteilt. Die Anerkennung von FVC als valides Surrogat für Mortalität bei Patienten mit IPF wird durch qualitativ hochwertige Meta-Analysen der größten verfügbaren Datenmenge gestützt (Paterniti et al., 2017; Karimi-Shah & Chowdhury, 2015).</p> <p>Sowohl internationale Fachgesellschaften (Raghu et al., 2015) als auch die deutsche Fachgesellschaft (Behr et al., 2017) empfehlen Nintedanib zur Behandlung von IPF aufgrund der vorgelegten Daten zur statistisch signifikanten Reduktion der FVC-Abnahme. Die wissenschaftliche Akzeptanz des Endpunktes FVC-Abnahme wird auch durch die Tatsache belegt, dass Studien wie etwa ISABELA 1 und 2, die neue Substanzen zur Behandlung von IPF erproben, ebenfalls FVC-Abnahme als primären Endpunkt verwenden (Maher et al., 2019).</p> <p>Das IQWiG brachte Einwände gegen die Anerkennung der FVC-Abnahme als Surrogat für Mortalität aufgrund methodischer Mängel der im Dossier dargelegten Analyse vor (IQWiG, 2019). Diesbezüglich wurde eine Neuberechnung durchgeführt, in der die Studie 1199.187 hinzugenommen und die Meta-Regression ohne festen Achsenabschnitt gerechnet wurde.</p> <p>Bezogen auf den Behandlungseffekt ergibt sich eine Korrelation (Pearson-Korrelationskoeffizient) zwischen der Mittelwertdifferenz (MWD) der FVC und dem HR des Gesamtüberlebens von $r=-0,863$ ([95%KI]: [-0,979; -0,313]). Legt man die vom IQWiG angewandten Kriterien zur Validierung von Surrogatendpunkten zugrunde, so ergibt sich im vorliegenden Fall eine Korrelation der mittleren Kategorie (IQWiG, 2011; IQWiG, 2017). Im Falle einer mittleren Korrelation kann das Konzept des STE (Surrogate Threshold Effect) zur Festlegung von Schwellenwerten für den</p>	<p>von Mängeln bei der Informationsbeschaffung und aufgrund von methodischen Mängeln nicht ausreichend, um auf Basis der FVC einen Zusatznutzen für den Endpunkt Mortalität abzuleiten.</p> <p>Die Darstellung der Ergebnisse zu diesem Endpunkt erfolgt wegen der nicht ausreichenden Validierung lediglich ergänzend.</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Effektschätzer des Surrogatendpunkts angewandt werden (Burzykowski & Buyse, 2006).</p> <p>Der STE ist der minimale Wert, den die MWD (FVC) annehmen darf, so dass das HR für das Gesamtüberleben (HR_{os}) gerade noch statistisch signifikant ist, d. h. die obere Grenze des Konfidenzintervalls für das HR_{os} unterhalb von 1 liegt. Berechnet wurde die Metaregression mit zufälligen Effekten und Moderatorvariable FVC (MWD) und Intercept sowie Schätzer für Heterogenität nach DerSimonian-Laird. Aus diesem Modell ergeben sich die Regressionsgeraden mit den 95%-Konfidenzintervall (KI) Bändern (Abbildung 2).</p>	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
-----------------	--	---

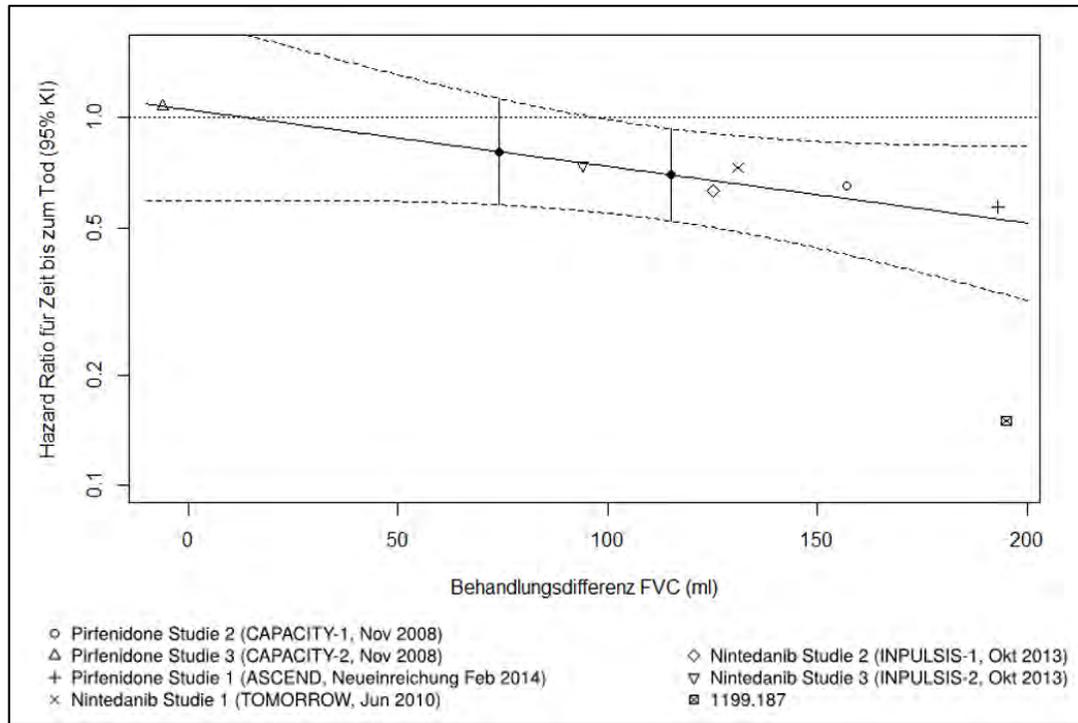


Abbildung 2: Grafische Darstellung des Zusammenhangs zwischen jährlicher FVC-Abnahme und HR für die Zeit bis zum Tod auf Effektebene

Der Schätzer für den Anstieg der Regressionsgeraden ergibt -0,004 [-0,008;

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>0,001]; p=0,114. Der aus der Meta-Regression resultierende STE entspricht einer mittleren Änderung der FVC von 94 ml (Wert der Änderung der FVC im Schnittpunkt des oberen Konfidenzbandes bei HR=1), also in dem Punkt, in welchem das HR gerade noch signifikant ist.</p> <p>Legt man der Berechnung auf Basis der vom IQWiG empfohlenen Vorgehensweise nun die untere Grenze des KI der FVC-Abnahme zugrunde (74,19 ml), so ergibt sich ein nicht signifikantes HR von 0,81 [0,58; 1,12]. Hierzu ist anzumerken, dass ein solches Vorgehen einem extrem konservativen Ansatz entspricht (Gillhaus et al., 2017). Nimmt man stattdessen den Schätzer als Basis der Berechnungen (MWD=115,17 ml), so ergibt sich ein statistisch signifikantes HR von 0,70 [0,52; 0,93]. Die in den Studien beobachtete Verringerung der jährlichen Abnahme der FVC um 115,17 ml durch die Therapie mit Nintedanib entspricht damit einer Reduktion des Mortalitätsrisikos von ungefähr 30%. Wählt man den extrem konservativen Ansatz und legt die untere Grenze des KI zugrunde (74,19 ml), so ergibt sich immerhin noch eine Reduktion des Mortalitätsrisikos von knapp 20% (nicht signifikant).</p> <p>Dieses Ergebnis ist konsistent mit dem beobachteten positiven Effekt von Nintedanib auf den Endpunkt Zeit bis zum Tod, unabhängig von der Ursache, (Abschnitt 1.1) und stützt damit, wie bereits im Dossier dargelegt, den Vorteil von Nintedanib hinsichtlich Mortalität.</p> <p>Insgesamt ist festzuhalten, dass</p>	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • bedeutende, auf großen Datenmengen beruhende wissenschaftliche Untersuchungen, • die regulatorische Praxis von Zulassungsbehörden, • die Einschätzung von Fachgesellschaften, • die vorgelegte Analyse zum Zusammenhang zwischen der Reduktion des FVC-Abfalls und der Reduktion der Mortalität <p>für eine Anerkennung der FVC-Abnahme als valides Surrogat für Mortalität sprechen.</p>	
	<p>4 Positive Effekte auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität</p> <p>4.1 Statistisch signifikanter Vorteil bei PGI-C-Respondern</p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in den INPULSIS Studien über den patientenrelevanten Endpunkt PGI-C erhoben (zu Woche 12, 24 und 52) und mittels Responderanalysen dargestellt. Als PGI-C-Responder wurden a priori Patienten, die zu Woche 52 im Vergleich zum Studienbeginn keine Verschlechterung berichteten (also ihren Gesundheitszustand auf der 7-Punkte-Skala als „sehr viel besser“, „viel besser“, „ein wenig besser“ oder „unverändert“ bewerteten). Insbesondere vor dem Hintergrund einer chronisch progredienten und schnell verlaufenden Erkrankung wie der IPF stellt dieses Vorgehen ein geeignetes Kriterium zur Messung des patientenrelevanten Nutzens dar. Falls zu Woche 52 kein Messwert vorlag, wurde der entsprechende Patient als Non-Responder bewertet (Non-Responder-Imputation, NRI) (Boehringer Ingelheim, 2019a).</p> <p>In der gepoolten Analyse der INPULSIS Studien ergibt sich für die PGI-C-</p>	<p>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.</p> <p>In der Metaanalyse der beiden Studien INPULSIS-1 und INPULSIS-2 wurde für den Endpunkt Veränderung des respiratorischen Zustandes (PGI-</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
	<p>Responder zu Woche 52 ein Odds Ratio (OR) [95%-KI] für den Behandlungseffekt von Nintedanib vs. ZVT von 1,33 [1,04; 1,70]; p=0,0254 (Tabelle 4; Boehringer Ingelheim, 2019a). Dieser Unterschied ist statistisch signifikant. In der Auswertung der PGI-C-Responder zu Woche 24, die vor dem Hintergrund des chronisch progredienten Verlaufs von IPF supportiv dargestellt wird, ergibt sich ein numerischer Trend für einen Vorteil von Nintedanib mit einem OR von 1,23 [0,92; 1,62]; p=0,1581 (Tabelle 4; Boehringer Ingelheim, 2019b).</p> <p>Der Anteil der Patienten mit fehlenden Werten ist zu allen Erhebungszeitpunkten sehr ähnlich zwischen den Behandlungsgruppen (Boehringer Ingelheim, 2019b). Um die Auswirkung fehlender Werte zu Woche 52 genauer zu betrachten und vorangegangene Untersuchungszeitpunkte in die Auswertung miteinzubeziehen, wurden zwei weitere Methoden herangezogen. Unter Anwendung der <i>Worst-Observation-Carried-Forward</i> (WOFC) Methodik ergibt sich ein OR von 1,40 [1,07; 1,84]; p=0,0159; mittels <i>Last-Observation-Carried-Forward</i> (LOCF) Methodik ein OR von 1,41 [1,07; 1,86]; p=0,0148, und somit in allen Fällen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nintedanib im Vergleich zur ZVT (Tabelle 4; Boehringer Ingelheim, 2019b).</p> <p>Tabelle 4: Gepoolte Analyse der INPULSIS Studien für PGI-C-Responder</p> <table border="1" data-bbox="271 1182 1296 1358"> <thead> <tr> <th data-bbox="271 1182 786 1262">Endpunkt</th> <th data-bbox="786 1182 1296 1262">Nintedanib vs. BSC Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2" data-bbox="271 1262 1296 1310">Gesundheitsbezogene Lebensqualität: PGI-C-Responder</td> </tr> <tr> <td data-bbox="271 1310 786 1358">PGI-C-Responder zu Woche 52</td> <td data-bbox="786 1310 1296 1358">OR: 1,33 [1,04; 1,70]; p=0,0254</td> </tr> </tbody> </table>	Endpunkt	Nintedanib vs. BSC Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Gesundheitsbezogene Lebensqualität: PGI-C-Responder		PGI-C-Responder zu Woche 52	OR: 1,33 [1,04; 1,70]; p=0,0254	<p>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.</p> <p>Der Endpunkt Veränderung des respiratorischen Zustandes (PGI-C) wurde in den Studien TOMORROW und 1199.187 nicht erhoben.</p>
Endpunkt	Nintedanib vs. BSC Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert							
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: PGI-C-Responder								
PGI-C-Responder zu Woche 52	OR: 1,33 [1,04; 1,70]; p=0,0254							

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)								
	<table border="1" data-bbox="271 528 1294 852"> <tr> <td>PGI-C-Responder zu Woche 24</td> <td>OR: 1,23 [0,92; 1,62]; p=0,1581</td> </tr> <tr> <td>PGI-C-Responder zu Woche 52 – WOCF</td> <td>OR: 1,40 [1,07; 1,84]; p=0,0159</td> </tr> <tr> <td>PGI-C-Responder zu Woche 52 – LOCF</td> <td>OR: 1,41 [1,07; 1,86]; p=0,0148</td> </tr> <tr> <td colspan="2"> PGI-C Responder sind definiert als Patienten, die ihre Lebensqualität im Vergleich zum Studienbeginn als unverändert oder besser einschätzten. Wenn nicht anders angegeben: Non-Responder-Imputation; WOCF: Worst-Observation-Carried-Forward; LOCF: Last-Observation-Carried-Forward Ein OR >1 zeigt einen Behandlungseffekt zugunsten der Nintedanib-Therapie an. Quellen: Boehringer Ingelheim, 2019a; Boehringer Ingelheim, 2019b </td> </tr> </table> <p data-bbox="271 887 1352 1155">Der zeitliche Verlauf des Behandlungseffekts im Endpunkt PGI-C wird in Abbildung 3 gezeigt. Zu Woche 52 beträgt der Unterschied im Anteil der Patienten ohne Verschlechterung zwischen den Behandlungsgruppen 6,9% zugunsten von Nintedanib. Der positive Effekt von Nintedanib auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird noch deutlicher, wenn man sich auf die PGI-C Kategorien fokussiert, die eine Verbesserung der Patienteneinschätzung darstellen (PGI-C-Improver). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen nimmt im Studienverlauf zugunsten von Nintedanib zu und beträgt am Studienende 10,1%.</p>	PGI-C-Responder zu Woche 24	OR: 1,23 [0,92; 1,62]; p=0,1581	PGI-C-Responder zu Woche 52 – WOCF	OR: 1,40 [1,07; 1,84]; p=0,0159	PGI-C-Responder zu Woche 52 – LOCF	OR: 1,41 [1,07; 1,86]; p=0,0148	PGI-C Responder sind definiert als Patienten, die ihre Lebensqualität im Vergleich zum Studienbeginn als unverändert oder besser einschätzten. Wenn nicht anders angegeben: Non-Responder-Imputation; WOCF: Worst-Observation-Carried-Forward; LOCF: Last-Observation-Carried-Forward Ein OR >1 zeigt einen Behandlungseffekt zugunsten der Nintedanib-Therapie an. Quellen: Boehringer Ingelheim, 2019a; Boehringer Ingelheim, 2019b		
PGI-C-Responder zu Woche 24	OR: 1,23 [0,92; 1,62]; p=0,1581									
PGI-C-Responder zu Woche 52 – WOCF	OR: 1,40 [1,07; 1,84]; p=0,0159									
PGI-C-Responder zu Woche 52 – LOCF	OR: 1,41 [1,07; 1,86]; p=0,0148									
PGI-C Responder sind definiert als Patienten, die ihre Lebensqualität im Vergleich zum Studienbeginn als unverändert oder besser einschätzten. Wenn nicht anders angegeben: Non-Responder-Imputation; WOCF: Worst-Observation-Carried-Forward; LOCF: Last-Observation-Carried-Forward Ein OR >1 zeigt einen Behandlungseffekt zugunsten der Nintedanib-Therapie an. Quellen: Boehringer Ingelheim, 2019a; Boehringer Ingelheim, 2019b										

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	

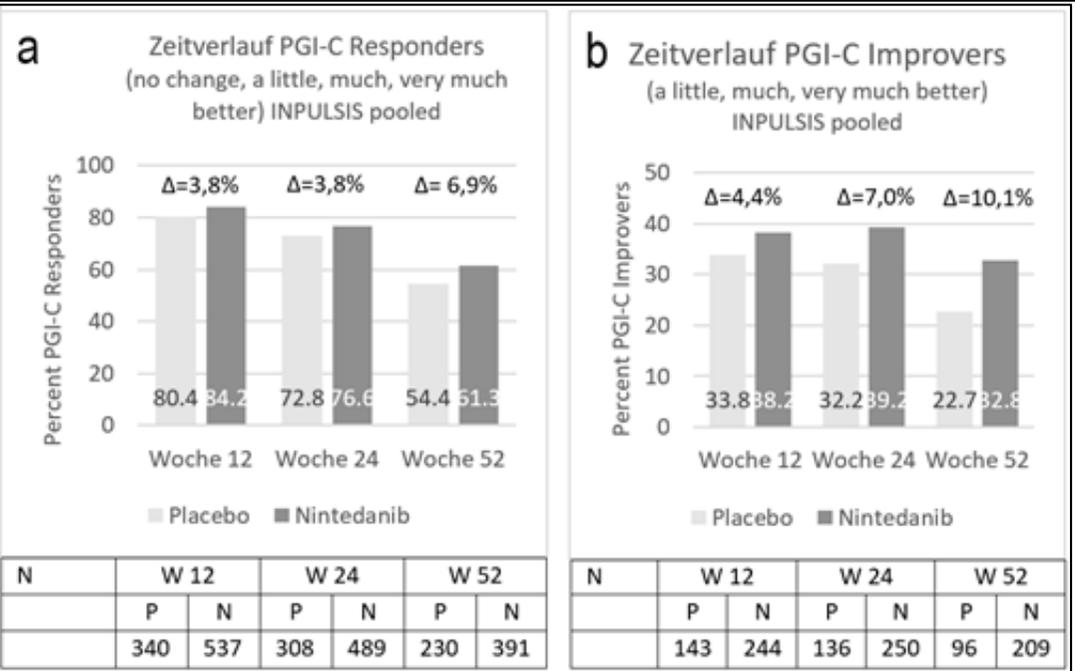


Abbildung 3: Anteil der Patienten (a) ohne Verschlechterung (PGI-C-Responder) und (b) mit Verbesserung (PGI-C-Improvers) im PGI-C an Woche 12, 24 und 52, ohne Betrachtung der fehlenden Messwerte (ausgeglichen zwischen Studienarmen); P: Placebo, N: Nintedanib, W: Woche; Quellen: Boehringer Ingelheim, 2019a, Boehringer Ingelheim, 2019b

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4.2 Bestätigter Vorteil im SGRQ-Gesamtscore und bei SGRQ-Respondern</p> <p>Die krankheitsspezifische Lebensqualität wurde in den INPULSIS Studien, der Studie 1199.187 und der TOMORROW Studie mittels des Fragebogens SGRQ erhoben. Als Responsekriterium wurde eine Veränderung des Gesamtscores um 4 Punkte oder mehr zu Woche 52 a priori festgelegt, was einer klinisch relevanten Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität entspricht und ein etabliertes Kriterium im Anwendungsgebiet chronischer Lungenerkrankungen darstellt (Jones, 2005; Jones, 2014). Bei den INPULSIS Studien und der TOMORROW Studie liegen Daten zu Woche 52 vor, bei der Studie 1199.187 nur zu Woche 24. Deshalb wurde die Studie 1199.187 in die Analysen nicht eingeschlossen (Boehringer Ingelheim, 2019a).</p> <p>Wie in Modul 4 des Dossiers zur Nutzenbewertung dargelegt, zeigt die gepoolte Analyse der INPULSIS Studien für die Veränderung des SGRQ-Gesamtscores eine adjustierte MWD [95%-KI] von -1,43 Punkten [-3,09; 0,23]; p=0,0923; das OR [95%-KI] für die SGRQ-Responder beträgt 1,19 [0,88; 1,61]; p=0,2715 (Anhang A; Boehringer Ingelheim, 2019a).</p> <p>Nach der Publikation von Richeldi et al., in der die Daten der INPULSIS Studien und der TOMORROW Studie gepoolt ausgewertet wurden, zeigt sich zu Woche 52 ein statistisch signifikanter Unterschied für die Veränderung des SGRQ-Gesamtscores mit einer adjustierten MWD [95%-KI] von -2,05 [-3,59; -0,50]; p=0,0095 zum Vorteil von Nintedanib (Richeldi et al., 2016). Das Ergebnis von Richeldi et al. wird durch die vorgelegte Sensitivitätsanalyse basierend auf dem</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

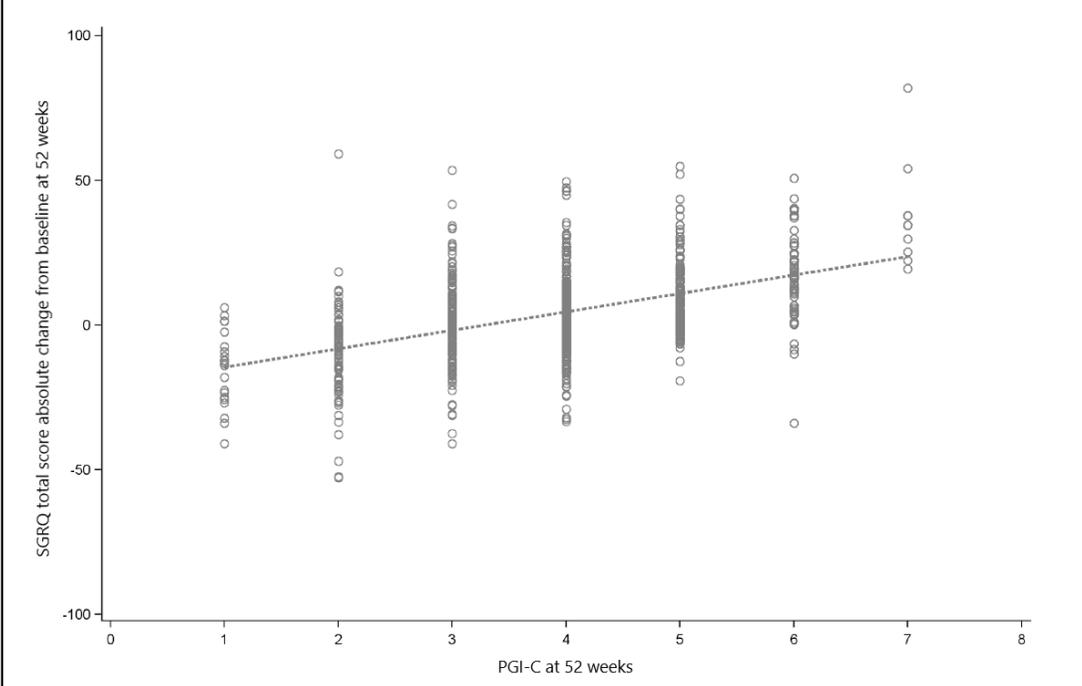
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>erweiterten Studienpool bestätigt (Tabelle 3, Anhang A).</p> <p>Insgesamt stützen diese Ergebnisse den gezeigten Vorteil von Nintedanib in der Nutzendimension der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.</p>	<p>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.</p> <p>In den Studien INPULSIS-1 und 1199.187 konnte jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>ermittelte Responsekriterium von ≤ -4 Punkten berücksichtigt wurde, wird es auch im aktuellen Nutzenbewertungsverfahren als MID zugrunde gelegt.</p> <p>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.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4.3 Korrelation von PGI-C und SGRQ</p> <p>In der Gesamtbetrachtung zeigt sich, dass unter der Therapie mit Nintedanib die krankheitsbedingte Verschlechterung der Lebensqualität geringer ist als unter der ZVT. Dies wird auch durch eine Korrelationsanalyse von PGI-C und SGRQ verdeutlicht (Abbildung 4; Boehringer Ingelheim, 2019b).</p>	<p><i>Veränderung des respiratorischen Zustands-Patient's Global Impression of Change (PGI-C)</i></p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	 <p>Abbildung 4: Korrelationsanalyse von PGI-C zu Woche 52 und Veränderung des SGRQ-Gesamtscores an Woche 52 (INPULSIS gepoolt, N=830), Quelle: Boehringer Ingelheim, 2019b</p> <p>Analysiert man die absoluten Veränderungen von Baseline zu Woche 52, so ergibt</p>	<p>den Endpunkt Veränderung des respiratorischen Zustandes (PGI-C) liegt ein geringer Zusatznutzen von Nintedanib + BSC gegenüber Placebo + BSC vor.</p> <p>Der Endpunkt Veränderung des respiratorischen Zustandes (PGI-C) wurde in den Studien TOMORROW und 1199.187 nicht erhoben.</p> <p>St. George´s Respiratory Questionnaire (SGRQ)</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>sich eine moderate, aber statistisch signifikante Korrelation zwischen PGI-C und SGRQ ($r=0,496$ [0,442; 0,545]; $p<0,0001$; Pearson Methode). Somit zeigt sich eine konsistente positive Ausprägung der Veränderung der Lebensqualität gemessen durch den SGRQ und PGI-C auf Patientenebene und stärkt die Validität der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität.</p>	<p>Ergebnisse zu diesem Endpunkt erfolgt daher auf Basis der Einzelstudien.</p> <p>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.</p> <p>In den Studien INPULSIS-1 und 1199.187 konnte jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden.</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

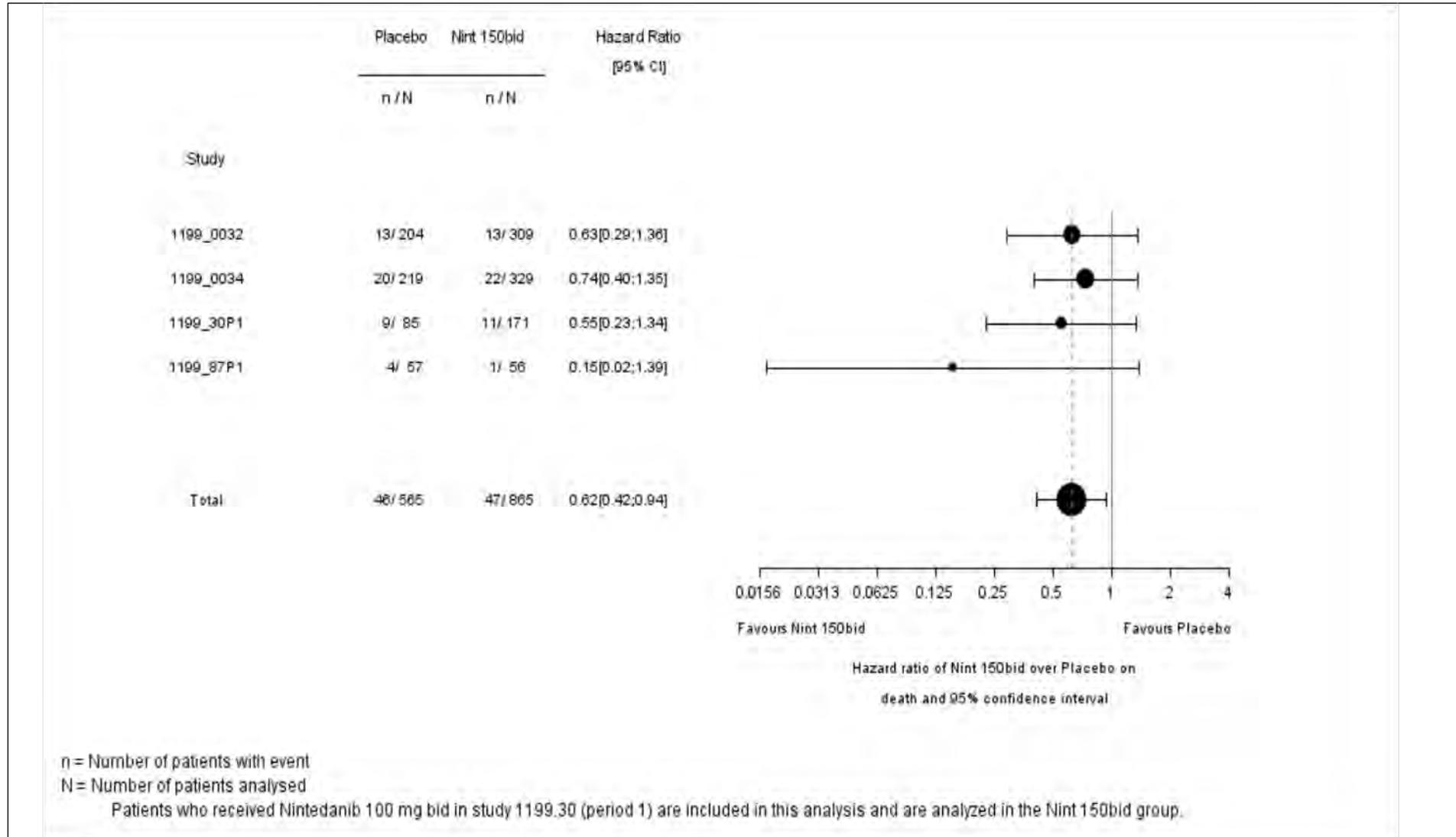
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		der Studien sind somit nicht gleichgerichtet. Zusammenfassend ergibt sich für den Endpunkt SGRQ in der Verringerung um ≥ 4 Punkte weder ein Vorteil noch ein Nachteil für Nintedanib.

Anhang

Anhang A: Ergebnisse der gepoolten Analyse (INPULSIS 1, INPULSIS 2 und 1199.187) sowie der Sensitivitätsanalyse (INPULSIS 1, INPULSIS 2, 1199.187 und TOMORROW (Studienarme: 150 mg bid Nintedanib, 100 mg bid Nintedanib, Placebo)) basierend auf individuellen Patientendaten

Endpunktkategorie Endpunkt	Nintedanib vs. BSC Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	
	INPULSIS + 1199.187 (gepoolt)	INPULSIS + 1199.187 + TOMORROW (Studienarme: 150 mg bid Nintedanib, 100 mg bid Nintedanib, Placebo) (gepoolt) Sensitivitätsanalyse
Mortalität		
Zeit bis zum Tod, unabhängig von der Ursache	HR: 0,65 [0,41; 1,03]; 0,0775	HR: 0,62 [0,42; 0,94]; 0,0359
Jährliche FVC-Abnahme (in ml)	MWD: 112,42 [79,06; 145,77]; <0,0001	MWD: 109,53 [77,93; 141,12]; <0,0001
Morbidität		
Zeit bis zur ersten adjudizierten akuten Exazerbation	HR: 0,32 [0,17; 0,63]; 0,0010	HR: 0,32 [0,19; 0,55]; <0,0001
Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation	HR: 0,63 [0,39; 1,02]; 0,0695	HR: 0,54 [0,35; 0,82]; 0,0049
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Veränderung SGRQ Gesamtscore ^a	MWD: -1,43 [-3,09; 0,23]; 0,0923	MWD: -2,09 [-3,60; -0,58]; 0,0066
SGRQ-Responder ^a	OR: 1,186 [0,88; 1,61]; 0,2715	OR: 1,345 [1,02; 1,77]; 0,0343
Unerwünschte Ereignisse		
Unerwünschte gastrointestinale Ereignisse	RR: 1,89 [1,69; 2,12]; <0,001	RR: 1,90 [1,71; 2,12]; <0,001 ^b
UE, die zum Therapieabbruch führten	RR: 1,54 [1,15; 2,04]; 0,003	RR: 1,36 [1,07; 1,73]; 0,012 ^b
a: Gepoolte Analyse ohne Studie 1199.187 b: p-Wert berechnet mit Cochran-Mantel-Haenszel Methode Methodik der gepoolten Analysen analog zum Dossier Zeit bis zur ersten adjudizierten akuten Exazerbation: nachträglich durch ein unabhängiges Bewertungskomitee bestätigt (in INPULSIS und 1199.187); Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation: durch den Prüfarzt bewertet; SGRQ-Responder: definiert als Patienten mit Verbesserung im Gesamtscores von ≤ -4 Punkten Quellen: Boehringer Ingelheim, 2019a; Boehringer Ingelheim, 2019b		

Anhang B: Forest-Plot zur gepoolten Analyse der INPULSIS 1 (1199_0032), INPULSIS 2 (1199_0034), 1199.187 (1199_87P1) und TOMORROW (1199_30P1, Studienarme: 150 mg bid Nintedanib, 100 mg bid Nintedanib, Placebo) für den Endpunkt Zeit bis zum Tod, unabhängig von der Ursache, Gesamtschätzer basierend auf individuellen Patientendaten; Quelle: Boehringer Ingelheim, 2019b



5.2 Stellungnahme medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Datum	16.07.2019
Stellungnahme zu	Nintedanib/Ofev®/2019-04-15-D-450
Stellungnahme von	medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: medac

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1) Überschreiten der 50 Mio € Grenze</p> <p>Wie wird gewährleistet, dass bei dem Wirkstoff Nintedanib bei der Berechnung der 50 Mio € Grenze für den Handelsnamen Ofev kein Off-Label des Wirkstoffes Nintedanib, Handelsname Vargatef berücksichtigt wurde.</p> <p>Beide Handelsformen haben die gleiche Wirkstärke und die gleiche Packungsgröße.</p> <p>Wieso existieren bei diesem Wirkstoff zwei unterschiedliche Erstattungspreise?</p> <p>Der Wirkstoff Nintedanib ist anders zu bewerten als der Wirkstoff Afibercept, der in zwei unterschiedlichen Indikationen und zwei unterschiedlichen Dosierungen und Handelsnamen von verschiedenen pharmazeutischen Unternehmen in Deutschland vertrieben wird.</p>	<p>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“.</p> <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

5.3 Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

Datum	16.07.2019
Stellungnahme zu	Nintedanib/Ofev®/2019-04-15-D-450
Stellungnahme von	<i>Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin begrüßt außerordentlich, dass das IQWiG einen Beleg für einen Zusatznutzen für den Endpunkt „adjudizierte akute Exazerbationen“ ausgesprochen hat, da Exazerbationen mit einer hohen Mortalität einhergehen und damit die Prognose von Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose (IPF) nachhaltig und bei vielen Patienten dramatisch verschlechtern. Da es bisher keine erwiesenermaßen wirksame Therapie für die manifeste akute Exazerbation der IPF gibt, stellt sie eine ungelöste klinische Herausforderung von hoher Relevanz dar. Die Vermeidung von akuten Exazerbationen ist daher ein sehr wichtiges Therapieziel.</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>FVC als patientenrelevanter Parameter</p> <p>In der Nutzenbewertung des IQWiG zu Nintedanib (Ofev) wird die jährliche Abnahme der FVC nicht als ausreichend validiertes Surrogat für Mortalität angesehen. Die von Boehringer Ingelheim vorgelegten Daten zur Surrogatvalidierung werden nicht als ausreichend erachtet, um auf Basis der FVC einen Zusatznutzen für den Endpunkt Mortalität abzuleiten.</p> <p>Die fehlende Berücksichtigung zur Ableitung des Zusatznutzens dieses etablierten Lungenfunktionsparameters und primären Studienendpunktes stellt nach Ansicht der DGP</p>	<p>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.</p> <p>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).</p> <p>Bei der FVC handelt es sich um ein Surrogat. Die vom pharmazeutischen Unternehmer zur Surrogatvalidierung für den patientenrelevanten</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>einen gravierenden Fehler der Nutzenbewertung von Nintedanib dar. Die DGP hat dazu bereits im Rahmen der Erstbewertung von Nintedanib im Jahr 2015 schriftlich und mündlich Stellung bezogen und darüber hinaus das Positionspapier „Bedeutung der Vitalkapazität bei Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose (IPF)“ (Behr et al., 2015) veröffentlicht.</p> <p>Die Nichtberücksichtigung von FVC steht aus Sicht der DGP in einem klaren Widerspruch zu den in der internationalen wissenschaftlichen Literatur hinterlegten Erkenntnissen. Dies wird im Folgenden ausführlich begründet.</p> <p>Erfassung der forcierten Vitalkapazität (Methodik)</p> <p>Die Spirometrie bezeichnet ein Messverfahren, welches die mobilisierbaren Lungenvolumina quantitativ erfasst. Die forcierte Vitalkapazität (FVC) ist das maximale ausatembare Luftvolumen, das aus maximaler Inspiration in einem forcierten Ausatemmanöver gemessen wird. Die technischen Voraussetzungen und Durchführung für diese Messung sind international standardisiert, so dass dieses Verfahren besonders robuste und reproduzierbare Ergebnisse liefert (Miller 2005 für die ATS/ERS Task Force). Die Genauigkeit der FVC-Messung liegt bei ± 50 ml bezogen auf ein maximales Messvolumen von 10 Litern; die Testvariabilität zwischen den Messungen beträgt maximal $\pm 3,5\%$ oder ± 100 ml (Miller 2005).</p>	<p>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.</p> <p>Die Darstellung der Ergebnisse zu diesem Endpunkt erfolgt wegen der nicht ausreichenden Validierung lediglich ergänzend.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>den in der Pneumologie serielle Lungenfunktionsmessungen, vor allem der FVC und der FEV1, zur Objektivierung des klinischen Eindrucks routinemäßig in der Praxis eingesetzt. Sie finden auch in klinischen Studien regelmäßige Anwendung.</p> <p>Die progrediente Vernarbung und Schrumpfung der Lunge bei der IPF manifestiert sich unmittelbar in einer stetig fortschreitenden und unumkehrbaren Abnahme der FVC. Diese liegt bei IPF-Patienten bei ca. 150-250 ml pro Jahr, verglichen mit ca. 30-65 ml/Jahr bei gesunden Personen (Ley 2011, Griffith 2001, Alexeeff 2007, Braendli 1996, Janssens 2005). Der individuelle Verlauf der Erkrankung kann dabei sehr unterschiedlich ausfallen (Ley 2011). Die Abnahme der FVC bei der IPF spiegelt das Ausmaß der Krankheitsprogression mit hoher Genauigkeit wider; sie ist den unspezifischen Symptomen und klinischen Folgeerscheinungen der IPF (z.B. Dyspnoe, Leistungsminderung, etc.) mindestens gleichwertig, unter Berücksichtigung der hohen Messgenauigkeit sogar überlegen. Bereits eine Abnahme von nur 2-6% stellt bei IPF-Patienten eine klinisch relevante Änderung dar (minimal clinically important difference, MCID) (du Bois 2011).</p> <p>Der grundsätzliche Zusammenhang zwischen Lungenfunktionsstörung und Mortalität wurde in zahlreichen großen Studien für verschiedene Lungenerkrankungen belegt (Batty 2006, Braendly 1996, Buchmann 2008, Griffith 2001, Janssens 2005, Sabia 2010, Sin 2005). Speziell für Patienten mit IPF zeigten retrospektive und prospektive Studien, dass das Mortalitätsrisiko mit dem Ausmaß der FVC-Abnahme im Verlauf eng assoziiert ist (Collard 2007, Flaherty 2003, Jegal 2005, Latsi 2003, Zappala 2010, du Bois</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>2011). In einer gepoolten Analyse von zwei prospektiven Studien (n= 1156 Patienten) hatten Patienten mit einer Abnahme von 5-10% des FVC-Sollwerts innerhalb von 24 Wochen verglichen mit FVC-stabilen Patienten (Abnahme <5%) ein verdoppeltes Mortalitätsrisiko (Hazard Ratio 2,14; 95% KI 1,43-3,20; p <0,001). Bei einer FVC-Abnahme von >10% des Sollwerts innerhalb von 24 Wochen war das Mortalitätsrisiko sogar 5-fach erhöht gegenüber Patienten mit einer FVC-Abnahme < 5% (HR 4,78; 95% KI 3,12-7,33; p < 0,001) (du Bois 2011).</p> <p>In den vorgelegten Studien wurden gemäß Studienprotokoll mehrere Analysestrategien bezüglich der FVC angewandt, u.a. wurden die absolute Veränderung der FVC (in Prozentpunkten des Sollwertes) sowie die kategoriale Veränderung der FVC erfasst. Diese Analysen sind auch aus Sicht der DGP wissenschaftlich valide und aus Patientensicht höchst relevant.</p> <p>Eine Abnahme der FVC von mindestens 5% des Sollwerts innerhalb von 6-12 Monaten eignet sich, um ein erhöhtes Mortalitätsrisiko zu beschreiben. Dabei ist zu berücksichtigen, dass für die Beurteilung eines FVC-Abfalls von 5-10 % versus >10 % nicht allein der Unterschied in der Amplitude der Änderung relevant ist. Vielmehr liegt, bedingt durch die intraindividuell bei seriellen FVC-Messungen zu erzielende Messgenauigkeit, die Irrtumswahrscheinlichkeit bei einem 5-10%igen FVC Abfall bei ca. 10-20%, während sie bei einem über 10%-igen FVC-Abfall < 5 % beträgt. Dementsprechend ist in einer IPF-Population die Assoziation zwischen einem >10%igen FVC-Abfall und dem Mortalitätsrisiko</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>die Zahl der fälschlich als progredient klassifizierten Patienten in letzterem Fall höher ist. Bislang war nicht geklärt, ob eine Intervention, welche die FVC-Abnahme verlangsamt, auch einen positiven Effekt auf die Mortalität zeigen würde. Ein solcher Nachweis kann naturgemäß erst dann geführt werden, wenn wirksame Medikamente zur Behandlung der IPF zu Verfügung stehen. Mitarbeiter der FDA veröffentlichten 2015 eine Analyse, bei der die FVC- Abnahme und die Gesamtmortalität in den Pirfenidon- und Nintedanib-Studien untersucht wurden (Karimi-Shah 2015). In 5 von 6 Studien war unter Pirfenidon bzw. Nintedanib die FVC-Abnahme im Vergleich zu Placebo signifikant geringer, und in diesen 5 Studien wurde auch ein Trend zugunsten einer geringeren Mortalität festgestellt (Hazard Ratio <1, vgl. nachstehende Abb. 1). Nur in einer Studie, bei der Pirfenidon keinen signifikanten Effekt auf die FVC-Abnahme zeigte, („Pirfenidone study 3“, vgl. Abb.1) bestand auch kein Trend hinsichtlich einer verbesserten Mortalität. Diese Ergebnisse stellen aus Sicht der DGP eine Bestätigung und Validierung des Parameters FVC-Abnahme als Surrogat für Mortalität bei IPF-Studien dar.</p> <p>Abbildung 1: Analyse von FVC-Abnahme und Gesamtmortalität (aus Karimi-Shah, 2015)</p>	

Allgemeine Anmerkung

Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)

Study	Forced Vital Capacity		Treatment Difference (95% CI)	All-Cause Mortality		Hazard Ratio for Time to Death (95% CI)
	Change from Baseline (ml)			No. of Deaths (%)		
	study drug	placebo	study drug	placebo		
Pirfenidone study 2 (November 2008)	-318	-475	157 (3 to 311)	14 (8.0)	20 (11.5)	0.65 (0.33 to 1.29)
Pirfenidone study 3 (November 2008)	-379	-373	-6 (-178 to 167)	18 (10.5)	17 (9.8)	1.07 (0.55 to 2.08)
Pirfenidone study 1 (re- submitted; February 2014)	-235	-428	193 (96 to 289)	12 (4.3)	21 (7.6)	0.57 (0.28 to 1.16)
Nintedanib study 1 (June 2010)	-60	-191	131 (27 to 235)	7 (8.1)	9 (10.3)	0.73 (0.27 to 1.98)
Nintedanib study 2 (October 2013)	-115	-240	125 (78 to 173)	13 (4.2)	13 (6.4)	0.63 (0.29 to 1.36)
Nintedanib study 3 (October 2013)	-114	-207	94 (45 to 143)	22 (6.7)	20 (9.1)	0.74 (0.40 to 1.35)

* The studies are listed in chronologic order by drug, with study numbers as referenced in the product labels and the months in which enrollment ended. Data for forced vital capacity are the absolute values for the change from baseline to week 52 for pirfenidone study 1, to week 72 for pirfenidone studies 2 and 3, and to week 52 for all nintedanib studies; the change from baseline for pirfenidone studies was based on descriptive statistics, and the change from baseline for nintedanib studies was based on regression analysis. Mortality data are from the vital status analysis (from randomization to the time of death) and include all deaths irrespective of the cause and of whether the patient had continued treatment. Hazard ratios for time to death are based on Cox proportional-hazards regression analysis. CI denotes confidence interval.

Bei der Beurteilung der Gesamtmortalität in den beiden Nintedanib-Studien in Abbildung 1 (Nintedanib study 2 und Nintedanib study 3) sind die %-Angaben und Hazard Ratios relevant, während die Absolutzahlen wegen der 3:2 Randomisierung irreführend sind.

Die Schlussfolgerung der FDA-Mitarbeiter wird untermauert durch die Analyse von Paterniti et al. (Paterniti et al., 2017), in welcher 1.132 Placebo-Patienten aus sechs Studien für die klinische Entwicklung von Nintedanib und Pirfenidon eingeschlossen wurden. Auch hier wurden Patienten hinsichtlich des prozentualen FVC-Abfalls im Vergleich zum Ausgangswert in vier Kategorien eingeteilt (<5%, ≥5% bis <10%, ≥10% bis <15%, ≥15%). Die mittlere

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Beobachtungszeit betrug 60 Wochen. Die Autoren fanden bei Patienten mit einer FVC-Abnahme von $\geq 10\%$ bis $< 15\%$ ein statistisch signifikant erhöhtes Mortalitätsrisiko (HR [95%-KI]: 2,20 [1,10; 4,37]) verglichen mit Patienten mit einem Abfall unter 5%. Eine entsprechende Korrelation zeigte sich auch für Patienten mit einer FVC-Abnahme von $\geq 15\%$ (HR [95%-KI]: 6,09 [3,14; 11,80]).</p> <p>In einer jüngst erschienenen Publikation von Dempsey et al. zum Thema „Clinical Effectiveness of the Anti-Fibrotic Medications for Idiopathic Pulmonary Fibrosis“ wurde, auf der Basis von US-amerikanischen Krankenkassendaten (2 Kohorten mit und ohne Behandlung, jeweils n=1255 propensity matched IPF Patienten), die klinische Effectiveness antifibrotischer Therapien im Hinblick auf die Gesamt-Mortalität sowie akute Hospitalisierungen untersucht. Hierbei hat sich ebenfalls gezeigt, dass die Gabe von antifibrotischer Therapie mit einem geringeren Mortalitätsrisiko assoziiert ist (HR 0.77, 95%CI [0.62-0.98], p=0.034). Ähnliche Hinweise ergeben sich aus klinischen Registerstudien.</p> <p>Ein weiterer, klinisch relevanter Gesichtspunkt ist die Tatsache, dass sich auch Änderungen der Lebensqualität einen signifikanten Zusammenhang mit Änderungen der FVC im Krankheitsverlauf aufweisen. So konnten Daten aus zwei klinischen Registerstudien belegen, dass eine Änderung der FVC in engem Zusammenhang mit einer entsprechenden Änderung der Lebensqualität assoziiert ist (Gaspole et al. 2017; Kreuter et al. 2019).</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zusammenfassend ist festzustellen, dass FVC-Messungen in der Diagnostik und der Verlaufsbeurteilung von IPF-Patienten einen etablierten Standard darstellen. Sie sind einfach durchzuführen und sehr gut reproduzierbar. Die FVC-Abnahme hat sich als Endpunkt in klinischen Studien bewährt. Sie ist unmittelbarer Ausdruck der Zunahme der fibrotischen Lungenparenchymveränderungen und der Krankheitsprogression und streng mit einer erhöhten Mortalität assoziiert. Zu betonen ist, dass alle Studien, in denen Interventionen einen abmildernden Effekt auf die FVC- Abnahme hatten, auch einen gleichgerichteten positiven Trend bezüglich der Mortalität zeigten. Aktuelle Daten der amerikanischen Krankenkassen zeigen übereinstimmend, dass antifibrotische Therapien mit einer Verringerung der Mortalität in den ersten zwei Jahren und mit einer verringerten FVC-Abnahme einhergehen.</p> <p>Damit ist eine zentrale Bedingung erfüllt, dass die FVC als Surrogatparameter für Mortalität bei IPF-Studien anerkannt werden kann.</p> <p>Unterstützend für die Validität der FVC-Änderung zeigen Ergebnisse großer IPF-Register einen klaren Zusammenhang zwischen Änderung der FVC im Krankheitsverlauf und Änderung der Lebensqualität.</p> <p>Somit ist die FVC-Abnahme ein valider klinischer Parameter</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>und Studienendpunkt mit eigenständiger klinischer Relevanz und klarem Bezug zur Gesamtmortalität. Sie muss als solcher bei der Bewertung des patientenrelevanten Nutzens einer Therapie aus Sicht der DGP zwingend berücksichtigt werden.</p> <p>Bewertung der FVC-Änderung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die FVC ist zuverlässig und reproduzierbar messbar • Die FVC und Ihre Änderung im Verlauf der IPF steht in Zusammenhang mit der Biologie der Erkrankung (Schrumpfung durch Narbenbildung) • Die Änderung der FVC ist eng verbunden mit der Gesamtmortalität • Die Änderung der FVC ist assoziiert mit entsprechenden Änderungen der Lebensqualität • Die Änderung der FVC ist als Surrogatparameter für die Gesamtmortalität klinisch umfassend validiert und begründet für sich einen Zusatznutzen für Medikamente, die den Abfall der FVC im Verlauf der IPF günstig beeinflussen. 	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

5.4 Stellungnahme Roche Pharma AG

Datum	05. August 2019
Stellungnahme zu	Nintedanib Ofev®
Stellungnahme von	<i>Roche Pharma AG</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Gemeinsame Bundesausschuss hat am 15. Juli 2019 die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Nintedanib in der Therapie von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose (IPF) veröffentlicht (2019-04-15-D-450).</p> <p>Das IQWiG sieht im Vergleich zur Zweckmäßigen Vergleichstherapie einen Beleg für einen geringen Zusatznutzen. Als Zweckmäßige Vergleichstherapie waren Pirfenidon (nur für Patientinnen oder Patienten mit leichter bis mittelschwerer idiopathischer Lungenfibrose entsprechend der Zulassung) oder Best supportive Care (BSC) festgelegt worden.</p> <p>Der pU hatte auf Basis der im eingereichten Dossier dargestellten Daten in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität im Vergleich zur ZVT BSC für einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für Patienten mit IPF argumentiert.</p> <p>Die abweichende Einschätzung des IQWiG wird dahingehend begründet, dass sich in der Gesamtschau ein positiver und ein negativer Effekt für Nintedanib + BSC gegenüber BSC, jeweils mit der Wahrscheinlichkeit Beleg und dem Ausmaß beträchtlich, zeige. Der positive Effekt zeige sich in der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen, der negative Effekt in der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen. Der negative Effekt in der SOC</p>	<p>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“.</p> <p>Nintedanib weist eine Zulassung als Orphan Drug auf.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Roche

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts stelle den Vorteil bei Exazerbationen nicht gänzlich infrage, führe jedoch zu einer Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens. [1]</p> <p>Wichtige patientenrelevante Vorteile der Behandlung mit Nintedanib, wie z. B. eine verringerte Abnahme der forcierten Vitalkapazität (FVC) oder einer Verlängerung der Zeit bis zur ersten respiratorisch bedingten Hospitalisierung, bleiben unberücksichtigt.</p> <p>Durch die sehr formalistische Vorgehensweise des IQWiG bei der Nutzenbewertung bleiben hier zum wiederholten Mal wichtige, patientenrelevante Effekte einer Behandlungsmethode außer Acht, die auf der anderen Seite aber zu einer Neufassung der entsprechenden ärztlichen Leitlinien geführt haben. Insbesondere die FVC ist ein in der Pneumologie fest etablierter und höchstrelevanter Parameter zur Beurteilung des klinischen Bildes und Kontrolle des Krankheitsverlaufs eines IPF-Patienten, sowie dementsprechend ein wichtiger Endpunkt in klinischen Studien.</p> <p>Das <i>Update zur medikamentösen Therapie 2017</i> der S2k-Leitlinie Idiopathische Lungenfibrose spricht Nintedanib eine Empfehlung für die Therapie von IPF-Patienten mit höchstem Empfehlungsgrad und Evidenzlevel (A, 1-a) aus. [2] Diese Empfehlung basiert maßgeblich auf dem vom IQWiG nicht beachteten Parameter FVC, der in den Zulassungsstudien, welche im vorliegenden Dossier zur Arzneimittelnutzenbewertung vom pU detailliert dargestellt werden, einen signifikanten Vorteil zu Gunsten von Nintedanib zeigte. [3,4] Grundlage einer solchen</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Roche

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Empfehlung durch die Leitlinienkommission kann aber nur die Existenz von patientenrelevanten Vorteilen sein, sodass aus Sicht von Roche die vom pU vorgelegten Daten zur FVC in der Bewertung des Zusatznutzens für Nintedanib nicht außen vor gelassen werden sollten.</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). A19-36 - Nintedanib (idiopathische Lungenfibrose) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0., 2019
2. Behr Jürgen et al. S2k-Leitlinie Idiopathische Lungenfibrose – Update zur medikamentösen Therapie 2017. Pneumologie 2017; 71:460-474. DOI <https://doi.org/10.1055/s-0043-106160>
3. Richeldi Luca et al. Efficacy of a Tyrosine Kinase Inhibitor in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. N Engl J Med 2011. 365: 1079-87. DOI 10.1056/NEJMoa1103690
4. Richeldi Luca et al. Efficacy and Safety of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. N Engl J Med 2014; 370: 2071-82. DOI 10.1056/NEJMoa1402584

5.5 Stellungnahme GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Datum	05. August 2019
Stellungnahme zu	Nintedanib / Ofev®
Stellungnahme von	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

<p>Allgemeine Anmerkung</p> <p>Als Hersteller und Vertreiber eines breiten Portfolios an Atemwegsmedikamenten ist GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG Deutschland von der Nutzenbewertung von Nintedanib, veröffentlicht am 15.07.2019, betroffen und möchte nachfolgend Stellung nehmen.</p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
<p>Einbindung von medizinisch-fachlichen Beratern und von Patientenorganisationen / Patientenvertretern</p> <p>Für die Bewertung von Nintedanib wurde eine medizinisch-fachliche Beratung durch die Einbindung eines externen Sachverständigen vom IQWiG vorgenommen.</p> <p>Nicht erfolgt ist hingegen eine Einbindung von Betroffenen bzw. von Patientenorganisationen. Aus Sicht von GSK können betroffene Patienten bzw. deren Organisationen wertvolle Erfahrungen zu bestehenden und neuen Therapieoptionen im jeweiligen Krankheitsgebiet beitragen.</p> <p>GSK begrüßt die Einbindung und Transparenz von externen Sachverständigen und Betroffenen und fordert, dies auch für zukünftige Bewertungsverfahren regelhaft durchzuführen.</p>	<p>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 vorgetragene 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.</p>
<p>Zur Saldierung von positiven und negativen Effekten</p> <p>Der pU legt in seinem Dossier umfangreiche Evidenz vor für patientenrelevante, bedeutsame Verbesserungen des therapierelevanten Nutzens von Nintedanib im Vergleich zu Best Supportive Care. In der Gesamtbilanz der Nutzenbewertung werden auch die Nachteile hinsichtlich unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen, berücksichtigt.</p> <p>Die Saldierung des IQWiGs steht aus Sicht von GSK in der</p>	<p>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“.</p> <p>Nintedanib weist eine Zulassung als Orphan Drug auf.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Pirfenidon (nur für Patienten mit leichter bis mittelschwerer idiopathischer Lungenfibrose entsprechend der Zulassung) oder Best-Supportive-Care</p>

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Als Hersteller und Vertreiber eines breiten Portfolios an Atemwegsmedikamenten ist GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG Deutschland von der Nutzenbewertung von Nintedanib, veröffentlicht am 15.07.2019, betroffen und möchte nachfolgend Stellung nehmen.</p> <p>Nutzenabwägung der täglichen Praxis in keiner Relation zu den festgestellten positiven Effekten. Die vorgenommene Gewichtung positiver und negativer Effekte ist nicht nachvollziehbar. GSK stimmt dem IQWiG zwar zu, dass negative Effekte die positiven Effekte relativieren können. Allerdings muss hierbei berücksichtigt werden, dass Nebenwirkungen der Therapie bei sachgerechter Betreuung möglicherweise gut kontrollierbar und behandelbar sein können.</p> <p>Ein transparentes und nachvollziehbares Vorgehen bei der Saldierung von positiven und negativen Effekten ist für künftige Nutzenbewertungen zwingend erforderlich.</p> <p>Zur Bestimmung des Ausmaßes der Zusatznutzen sollen aus Sicht von GSK für Saldierungsentscheidungen auch medizinisch-fachliche Berater und Patientenorganisationen einbezogen werden.</p>	<p>(BSC) bestimmt.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>In der Kategorie Lebensqualität ergibt sich sowohl bei Betrachtung der Mittelwertdifferenzen als auch bei Betrachtung der SGRQ-Responder</p>

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Als Hersteller und Vertreiber eines breiten Portfolios an Atemwegsmedikamenten ist GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG Deutschland von der Nutzenbewertung von Nintedanib, veröffentlicht am 15.07.2019, betroffen und möchte nachfolgend Stellung nehmen.</p>	<p>(Verringerung um ≥ 4 Punkte) insgesamt kein Vor- oder Nachteil von Nintedanib + BSC gegenüber Placebo + BSC.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>In der Gesamtschau wird für Nintedanib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose ein</p>

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

<p>Allgemeine Anmerkung</p> <p>Als Hersteller und Vertreiber eines breiten Portfolios an Atemwegsmedikamenten ist GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG Deutschland von der Nutzenbewertung von Nintedanib, veröffentlicht am 15.07.2019, betroffen und möchte nachfolgend Stellung nehmen.</p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	<p>Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Nintedanib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC abgeleitet.</p>
<p>Surrogatvalidierung: Forcierte Vitalkapazität (FVC) in Bezug auf Mortalität</p> <p>Der pU legt in seinem Dossier eine Analyse vor, die den Zusammenhang zwischen Effekten auf das Surrogat FVC und Effekten auf den patientenrelevanten Endpunkt Mortalität untersucht. Vorgelegte Evidenz bestätigt die Validität des Surrogatcharakters von FVC in Bezug auf die Mortalität.</p> <p>Die FVC ist der am häufigsten verwendete Endpunkt im Indikationsgebiet der idiopathischen Lungenfibrose (IPF) und prognostisch für das Überleben der Patienten. FVC wird als klinisch relevanter Wirksamkeitsparameter im Krankheitsgebiet der IPF angesehen, der sowohl von Zulassungsbehörden als auch von medizinischen Experten des Fachgebietes anerkannt wird (1Behr et al. 2015, 2Karimi-Shah et al. 2015).</p> <p>Zur Validierung eines Surrogatendpunktes existieren weder Standardverfahren, noch allgemein beste Schätzmethoden bzw. ein allgemein akzeptiertes Kriterium, dessen Erfüllung den Nachweis der Validität bedeuten würde (3Mangiapane S et al. 2009, 4IQWiG Methodenpapier 2017)</p> <p>Aus Sicht von GSK stellt FVC, analog zu weiteren</p>	<p>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.</p> <p>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).</p> <p>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.</p> <p>Die Darstellung der Ergebnisse zu diesem Endpunkt erfolgt wegen der nicht ausreichenden Validierung lediglich ergänzend.</p>

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

<p>Allgemeine Anmerkung</p> <p>Als Hersteller und Vertreiber eines breiten Portfolios an Atemwegsmedikamenten ist GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG Deutschland von der Nutzenbewertung von Nintendanib, veröffentlicht am 15.07.2019, betroffen und möchte nachfolgend Stellung nehmen.</p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
<p>Lungenfunktionsparametern bei Lungenerkrankungen (z.B. FEV₁ bei COPD), einen wichtigen Parameter zur Beurteilung des Krankheitsverlaufs und der Wirksamkeit von Interventionen dar. Die vom IQWiG beschriebene Methodik der Surrogatvalidierung, bei der die untere Grenze des Konfidenzintervalls ausschlaggebend für eine hohe Korrelation bei der Surrogatvalidierung sein soll, stellt eine sehr hohe methodische Hürde dar, die in der Praxis kaum überwunden werden kann.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

- 1 Behr J, Bonella F, Bonnet R, et al. Positionspapier zur Bedeutung der forcierten Vitalkapazität für Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose (IPF). *Pneumologie*, 69 (08); 2015; 455-458.
- 2 Karimi-Shah BA, Chowdhury BA. Forced vital capacity in idiopathic pulmonary fibrosis - FDA review of pirfenidone and nintedanib. *New England Journal of Medicine*, 372 (13); 2015; 1189-91.
- 3 Mangiapane S, Velasco Garrido M. Surrogatendpunkte als Parameter der Nutzenbewertung. 2009. (Schriftenreihe Health Technology Assessment; Band 91). [Zugriff: 02.08.2019]. verfügbar unter: http://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta250_bericht_de.pdf.
- 4 IQWiG, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden Version 5.0. 2017. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>.

5.5 Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	05.08.2019
Stellungnahme zu	Nintedanib (Ofev®)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. Juli 2019 eine vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für das Orphan Drug Nintedanib (Ofev®) von Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG veröffentlicht. Die erneute Bewertung erfolgt aufgrund der Überschreitung der 50 Millionen-Euro-Umsatzgrenze.</p> <p>Nintedanib (Ofev®) wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung der idiopathischen Lungenfibrose.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie hat der G-BA Pirfenidon (nur für Patienten mit leichter bis mittelschwerer idiopathischer pulmonaler Fibrose entsprechend der Zulassung) oder Best-Supportive-Care festgelegt.</p> <p>Das IQWiG stellt in seiner Bewertung einen Beleg für einen geringen Zusatznutzen gegenüber Best-Supportive-Care fest. Begründet wurde dies mit dem Vorliegen eines beträchtlichen Vorteils bei akuten Exazerbationen, die als schwere Symptome/Folgekomplikationen eingeordnet wurden, sowie dem Vorliegen eines negativen Effekts bei nicht schweren, spezifischen unerwünschten Ereignissen (SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts). Das IQWiG urteilte, dass der Nachteil bei SOC-Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts den Vorteil bei den Exazerbationen nicht gänzlich infrage stellen, jedoch zu einer Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens führen würde.</p>	<p>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“.</p> <p>Nintedanib weist eine Zulassung als Orphan Drug auf.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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.
<p>Primärer Endpunkt „jährliche FVC-Abnahme“ ist heranzuziehen</p> <p>Für Nintedanib liegen gemäß den Angaben im Dossier des Herstellers statistische signifikante Vorteile für den primären Endpunkt aus mehreren Studien „jährliche FVC-Abnahme“ vor. Diese Ergebnisse werden in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt, da die vorgelegten Daten zur Surrogatvalidierung laut IQWiG nicht ausreichend seien, um auf Basis der FVC einen Zusatznutzen für den Endpunkt Mortalität abzuleiten.</p> <p>Der Ausschluss der Ergebnisse für diesen Endpunkt ist nach Auffassung des vfa nicht sachgerecht, insb. da die Ergebnisse zur „jährlichen FVC-Abnahme“ in der ersten Nutzenbewertung von Nintedanib vom G-BA berücksichtigt wurden, obgleich der G-BA feststellt, dass die Patientenrelevanz einer Verringerung der jährlichen Abnahme der FVC unklar verbleibt.</p>	<p>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.</p> <p>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).</p> <p>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.</p> <p>Die Darstellung der Ergebnisse zu diesem Endpunkt erfolgt wegen der nicht ausreichenden Validierung lediglich ergänzend.</p>
<p>Responder-Analysen für Lebensqualität (St. George’s Respiratory Questionnaire (SGRQ)): Änderung der etablierten und akzeptierten Standards an MID-Validierung für patientenberichtete Endpunkte auf Basis laufender</p>	<p>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.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Methodendiskussion nicht akzeptabel</p> <p>Für die Darstellung der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des St. George’s Respiratory Questionnaire (SGRQ) legt der Hersteller eine Responder-Analyse vor, die eine Responseschwelle (MID) von 4 Punkten verwendet. Die MID von 4 Punkten wurde in der ersten Nutzenbewertung zu Nintedanib bereits vom G-BA als „adäquates Responsekriterium“ akzeptiert.</p> <p>Das IQWiG lehnt jedoch diese Responder-Analysen mit der Begründung ab, dass die MID von 4 Punkten nicht hinreichend validiert sei. Der vfa ist der Auffassung, dass die vorgelegten Responder-Analysen zum SGRQ in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen sind, insb. da sie bereits in der Vergangenheit vom G-BA anerkannt und herangezogen wurden.</p> <p>Der kritische Umgang des IQWiG mit MID-Validierungsstudien reiht sich zudem in die zuletzt vom Institut durchgeführten Nutzenbewertungen ein, in denen das IQWiG gehäuft die zuvor im Verfahren bereits akzeptierten Validierungsstudien für Responder-Analysen bei patientenberichteten Endpunkten neuerdings abgelehnt hat. Nach Auffassung des vfa ist diese neue Vorgehensweise des IQWiG strikt abzulehnen. Den Ausführungen des IQWiG ist nicht zu entnehmen, dass seine neu eingeführten Anforderungen an die Qualität von Validierungsstudien einen neuen Standard im Sinne des aktuellen Stands der wissenschaftlichen Erkenntnisse darstellen und es damit gerechtfertigt wäre, die bis-lang in den</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>In den Studien INPULSIS-1 und 1199.187 konnte jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden.</p> <p>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</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nutzenbewertungsverfahren geltenden Standards gänzlich abzulösen. Vielmehr unterstreicht das IQWiG selbst, dass seine neu eingeführten Anforderungen allenfalls Gegenstand einer neuen, noch laufenden „aktuellen methodischen Diskussion“ seien (siehe z.B. S. 73 der Nutzenbewertung A18-68). Der neue und anhaltende Charakter dieser Diskussionen ist ein deutliches Indiz, dass ein allgemeiner Konsens zum derzeitigen Zeitpunkt beim Thema noch nicht vorliegt und dass solche Anforderungen deshalb nicht dem aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse zugerechnet werden können. Dies zeigt sich auch daran, dass diese vermeintlich neuen Anforderungen nicht klar und abschließend in der vorliegenden Nutzenbewertung formuliert wurden und auch nicht Teil des IQWiG-eigenen Methodenpapiers sind.</p> <p>Zudem sieht der vfa die große Gefahr, dass unbemerkt verschärfte Standards der Bewertung (von Validierungsstudien) vorbei am Diskurs mit Vertretern aus Wissenschaft und Praxis sowie der Betroffenen eingeführt werden sollen. Es ist deshalb zu fordern, dass das IQWiG zunächst die unausgegorenen Erkenntnisse aus der noch laufenden wissenschaftlichen Diskussion einer konsensorientierten wissenschaftlichen Auseinandersetzung zuführt, auf deren Grundlage dann entschieden werden kann, ob ein neuer Standard bei der Bewertung von Validierungsstudien sinnvoll und erforderlich ist. Bis zu diesem Zeitpunkt dürfen geltende Standards nicht einfach über Bord geworfen werden. Denn die Tragweite dieses neuen Vorgehens ist nicht zu unterschätzen. Setzen sich das neue</p>	<p>Responsekriterium von ≤ -4 Punkten berücksichtigt wurde, wird es auch im aktuellen Nutzenbewertungsverfahren als MID zugrunde gelegt.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG-Vorgehen ohne weitere Prüfungen durch, könnten wohlmöglich alle derzeitig sowie zukünftig verwendeten Relevanzschwellen in Frage gestellt werden. Der Nachweis von Vorteilen in der Lebensqualität und Morbidität könnte so der Vergangenheit angehören, da die Verwendung der weit konservativeren Analyseverfahren der standardisierten Mittelwertdifferenzen (Irrelevanzschwelle von 0,2 beim Hedges' g mit Verschiebung der Null-Hypothese) diesen Nachweis vor fast unüberwindbare Hürden stellt.</p> <p>Insgesamt ist festzuhalten, dass das IQWiG neue Standards an die Validierungsstudien für MIDs bei patientenberichteten Endpunkten eingeführt hat. Diese neuen Anforderungen resultieren jedoch aus laufender methodischer Diskussion und stellen aus der Sicht des vfa keinen, allgemein akzeptierten, wissenschaftlichen Standard dar. Hier wäre es zumindest erforderlich gewesen, zunächst eine konsensorientierte wissenschaftliche Auseinandersetzung unter Einbindung von methodischen Fachexperten (z.B. im Rahmen eines IQWiG im Dialog) durchzuführen und diesen Konsens in den Methoden der Nutzenbewertung zu verankern.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Nintedanib

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 26. August 2019
von 11.00 Uhr bis 12.02 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG:**

Herr Dr. Henschel

Frau Dr. Mehlig

Herr Dr. Raming

Frau Dr. Stansen

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG:**

Frau Dr. Stryewski

Frau Dr. Wacker

Angemeldeter Teilnehmer der Firma **Medac GmbH:**

Herr Dr. Johannes

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Roche Pharma AG:**

Herr Jauss

Frau Dr. Julian

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. (DGP):**

Herr Prof. Dr. Behr

Angemeldete Teilnehmer des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Herr Dr. Kumpf

Beginn der Anhörung: 11:00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Schönen guten Morgen, meine Damen und Herren. Ich darf Sie zu unserer heutigen mündlichen Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Absatz 2 unserer Verfahrensordnung zum Wirkstoff Nintedanib zur Behandlung der idiopathischen Lungenfibrose herzlich begrüßen. Im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens sind Stellungnahmen eingegangen, und zwar vom pharmazeutischen Unternehmer Boehringer, von der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, von Roche, von GlaxoSmithKline, von Medac und vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Wegen des Protokolls muss ich die Anwesenheit der angemeldeten Teilnehmer laut Teilnehmerliste feststellen. Vom pharmazeutischen Unternehmer Boehringer sind Herr Dr. Henschel, Frau Dr. Mehlig, Herr Dr. Raming und Frau Dr. Stansen anwesend, von der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin Herr Professor Behr. Von GlaxoSmithKline sind Frau Dr. Stryewski und Frau Dr. Wacker anwesend, dann Herr Dr. Johannes von Medac, weiter von Roche Herr Jauss und Frau Dr. Julian sowie Herr Dr. Rasch und Herr Dr. Kumpf vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller. Darf ich fragen, ob ich irgendjemanden nicht genannt habe? – Dann haben wir die Anwesenheitsliste festgestellt.

Meine Damen und Herren, bevor ich dem pharmazeutischen Unternehmer Gelegenheit zur Stellungnahme gebe, möchte ich vorweg zwei Fragen an die Fachgesellschaft stellen. Erstens: Welche Rolle spielt der Endpunkt „Forcierte Vitalkapazität“ im klinischen Alltag in der Indikation idiopathische Lungenfibrose? Zweitens: Ist die ausschließlich supportive Behandlung der Lungenfibrose im Sinne von Best Supportive Care insbesondere bei leichten Verlaufsformen nach wie vor die adäquate Behandlungsoption? Das wollen wir gleich besprechen.

Aber zunächst gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer Gelegenheit zu seiner Stellungnahme. – Wer macht das von Ihnen? – Herr Henschel, dann haben Sie bitte das Wort.

Ich bitte Sie im Übrigen herzlich, immer nahe ans Mikrofon zu gehen. Dieser Raum zeichnet sich durch eine dramatisch schlechte Akustik aus, und wir sitzen ohnehin so weit entfernt, dass man sich kaum erkennen kann. Also müssen wir uns Mühe geben, dass wir uns jedenfalls gut verstehen. – Bitte schön, Herr Henschel.

Herr Dr. Henschel (Boehringer): Das werden wir versuchen. – Vielen Dank, Herr Zahn, für die freundliche Begrüßung und die Möglichkeit zu einleitenden Worten.

Sehr geehrte Damen und Herren! Damit Sie wissen, wer heute hier aus unserem Team vor Ihnen sitzt, möchte ich vorab kurz meine Kolleginnen und Kollegen vorstellen. An meiner rechten Seite sitzt Frau Dr. Julia Mehlig; sie betreut im Team Health Technology Assessment das Dossier von Nintedanib. Neben Frau Mehlig sitzt Frau Dr. Wiebke Stansen; sie vertritt heute unsere Biostatistik. Außerdem sitzt zu meiner linken Seite Herr Dr. Burkhard Raming; er betreut vonseiten der medizinischen Fachabteilung dieses Projekt.

Nun möchte ich zu den eigentlichen inhaltlichen Themen kommen. Mit nun etwas mehr als vier Jahren ist es bereits einige Zeit her, dass das Arzneimittel Ofev mit dem Wirkstoff

Nintedanib in diesem Kreis zum ersten Mal diskutiert wurde. Deswegen möchte ich kurz auf die Indikation „Behandlung der idiopathischen Lungenfibrose“ eingehen.

Die idiopathische Lungenfibrose ist eine seltene, chronisch progrediente Erkrankung, die bei der Mehrheit der Patienten innerhalb weniger Jahre zum Tode führt und für die es bis vor einigen Jahren keine spezifische Therapie gab. Idiopathische Lungenfibrose ist besonders charakterisiert durch den irreversiblen Verlust der Lungenfunktion. Dieser führt zu fortschreitenden Einschränkungen der alltäglichen Leistungsfähigkeit und zu beeinträchtigenden Symptomen wie ausgeprägter Luftnot. Neben diesen Einschränkungen ist die akute Exazerbation eine schwerwiegende Komplikation dieser Erkrankung. Bei einer solchen akuten Exazerbation verschlimmert sich die Luftnot der Patienten deutlich. In der Folge führt dies zu einer erheblichen Verschlechterung der klinischen Situation der Patienten. Für die Mehrheit dieser Patienten führt eine solche Exazerbation zur Hospitalisierung. Viele dieser Patienten müssen intubiert und beatmet werden. Das Risiko, innerhalb eines Jahres nach einer solchen Exazerbation zu versterben, liegt bei 80 bis 90 Prozent.

Bereits in der ersten Bewertung dieses Orphan Drugs hat der G-BA Nintedanib einen quantifizierbaren Zusatznutzen zugesprochen. Dieser ergibt sich entsprechend den Tragenden Gründen insbesondere aus Vorteilen hinsichtlich der Zeit bis zur ersten adjudizierten akuten Exazerbation, unterstützt durch positive Ergebnisse bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Beruhte die erste Nutzenbewertung noch auf den beiden randomisierten Zwillingsstudien INPULSIS 1 und INPULSIS 2, haben wir im vorgelegten Dossier mit der Studie 1199.187 neue Evidenz in diese Re-Bewertung aufgenommen. Die Metaanalyse dieser nunmehr drei RCTs bekräftigt dabei die bereits gezeigten Ergebnisse. Auf Basis dieser drei RCTs sehen wir nun einen Beleg für den Zusatznutzen für die Zeit bis zur ersten adjudizierten akuten Exazerbation als schwerwiegendes Symptom mit einer Risikoreduktion von etwa 70 Prozent und Hinweise für die Verbesserung bei der Lebensqualität. Außerdem sehen wir mit einer Reduktion des Risikos zu versterben um circa 35 Prozent ein klares Signal bei der Verlängerung im Gesamtüberleben; dies ist knapp nicht signifikant.

Bei den Nebenwirkungen zeigen sich insbesondere im Bereich des Gastrointestinaltrakts und dort insbesondere bei den Diarrhöen Nachteile. Die meisten dieser Diarrhöen lassen sich jedoch nach ihrem Auftreten unseres Wissens durch Ernährungsanpassung oder gezielte Medikation in den Griff bekommen.

Werfen wir an dieser Stelle einen kurzen Blick auf die Nutzenbewertung des IQWiG. Das IQWiG bezog neben den bereits beschriebenen drei RCTs noch zusätzlich die randomisierte Phase-II-Studie TOMORROW in die Nutzenbewertung ein. In dieser Studie entsprach das Dosierungsschema noch nicht ganz dem der finalen Fachinformation. Aus diesen nunmehr vier RCTs leitet das IQWiG ebenfalls Belege ab, ebenfalls für die Zeit bis zur ersten adjudizierten akuten Exazerbation als schwerwiegendes Symptom mit dem Ausmaß beträchtlich. Für das patientenberichtete Instrument PGI-C wurde zwar das Response-Kriterium vom IQWiG akzeptiert; jedoch wurde das signifikante Ergebnis des Endpunkts nicht zur Ableitung des Zusatznutzens verwendet, da die obere Konfidenzintervallgrenze nicht gering genug war. Die nicht schwerwiegenden Nebenwirkungen im Bereich des Gastrointestinaltrakts wurden vom IQWiG bei der Herabstufung des Zusatznutzens angeführt.

In der Summe kommt das IQWiG zu einem Beleg für einen geringen Zusatznutzen. Wenn wir uns die Evidenzbasis von Nintedanib in diesem Orphan-Drug-Setting anschauen, so reden wir über eine Evidenz von circa 1.200 Patienten mit drei RCTs oder, wenn man dem Vorgehen des IQWiG folgt und die TOMORROW-Studie hinzunimmt, über Evidenz von circa 1.350 Patienten. Für ein Orphan-Drug-Setting sind das aus unserer Sicht große Zahlen. Bei der Betrachtung aller Studien fällt auf, dass wir über die Studien hinweg konsistente Effekte sehen, insbesondere bei der Verlängerung des Gesamtüberlebens.

Nach den Erläuterungen zum Beschluss von 2015 zu unserem Dossier und zur IQWiG-Nutzenbewertung würde ich jetzt gerne an Frau Dr. Mehlig übergeben, bevor ich dann abschließend zusammenfasse. Sie möchte kurz auf die zusätzlichen in unserer Stellungnahme eingereichte Analyse eingehen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Bitte schön, Frau Mehlig.

Frau Dr. Mehlig (Boehringer): Vielen Dank. – Sehr geehrte Damen und Herren! Die Hinzunahme der TOMORROW-Studie, wie im IQWiG-Bericht erfolgt, erachten wir prinzipiell als gangbaren Weg, um die Evidenz aus randomisierten Studien weiter zu erhöhen. Deshalb haben wir das Vorgehen des IQWiG zum Anlass genommen, das Design in der TOMORROW-Studie noch einmal genauer zu prüfen. Dabei kommen wir zu dem Schluss, dass es ebenfalls aufschlussreich sein könnte, auch denjenigen Studienarm der TOMORROW-Studie metaanalytisch zu betrachten, der direkt mit der reduzierten Dosierung von zweimal 100 mg beginnt. Diese reduzierte Dosierung ist gemäß der Fachinformation Teil der qualitätsgesicherten Anwendung von Nintedanib, wenn die initiale Dosierung nicht vertragen wird.

Die von uns zusätzlich in unserer Stellungnahme vorgelegte Analyse, die auch diesen weiteren Studienarm berücksichtigt, würde nun die Anzahl der analysierten Patienten im Vergleich zum Vorgehen des IQWiG um weitere 6 Prozent erhöhen. In der Summe wären dies 1.430 Patienten. Die Ergebnisse der Metaanalyse zeigen weiterhin konsistente Effekte, insbesondere im Gesamtüberleben, diesmal statistisch signifikant. Deshalb ist diese Analyse aus unserer Sicht ein weiterer starker Indikator dafür, dass Ofev einen relevanten Effekt im Gesamtüberleben zeigt. – Jetzt möchte ich noch einmal kurz an Herrn Henschel abgeben.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Bitte schön, Herr Henschel.

Herr Dr. Henschel (Boehringer): Vielen Dank, Frau Mehlig. – Damit möchte ich gern knapp zusammenfassen. Nintedanib zeigt aus unserer Sicht einen beträchtlichen Zusatznutzen. Dieser begründet sich insbesondere auf der Zeit bis zur ersten adjudizierten akuten Exazerbation und Vorteilen bei der Lebensqualität bei insgesamt vertretbarem Nebenwirkungsprofil. Außerdem deuten die starken Effekte von Nintedanib bei den Exazerbationen und bei der Zeit bis zum Tod konsistent darauf hin, dass Nintedanib einen Effekt im Gesamtüberleben hat. Dies wurde durch die Analyse von Frau Mehlig, die sie gerade beschrieben hat, zusätzlich unterstützt. – Herzlichen Dank.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Henschel. – Wir kommen dann zur Reihe der Fragen. Ich hatte mit einer Frage begonnen. Vielleicht kann Herr Professor Behr darauf eingehen. – Muss ich die Frage wiederholen, Herr Professor Behr?

Herr Prof. Dr. Behr (DGP): Vielen Dank, Herr Zahn. – Nein. Ich glaube, das ist nicht notwendig. Sie hatten die für unsere Seite sehr wichtige Frage der klinischen Bedeutung der forcierten Vitalkapazität aufgeworfen.

Dazu zunächst Folgendes: Was ist die forcierte Vitalkapazität? Das ist ein Messparameter der Lungenfunktion, der das atembare Lungenvolumen des Patienten widerspiegelt. Der große Vorteil dieses Parameters besteht darin, dass er sehr einfach und sehr gut reprozierbar genau messbar ist und mit der Pathobiologie des Krankheitsgeschehens insbesondere bei der Lungenfibrose eng assoziiert ist. Bei der Lungenfibrose kommt es ja zu einer Vernarbung der Lungenbläschen und damit zu einer Schrumpfung und Volumenabnahme der Lunge, und genau dies widerspiegelt sich in den Lungenfunktionsverläufen. Das heißt, wir sehen bei den Patienten, wenn wir sie seriell testen, dass im Laufe der Zeit das Lungenvolumen abnimmt.

Die Geschwindigkeit, mit der das Lungenvolumen abnimmt, ist mit der Prognose des Patienten assoziiert. Es gibt zahlreiche Studien, die dies belegen. Ich zitiere hier noch einmal die Studie von du Bois, bereits von 2011, der die Analyse an einem Patientengut aus einer Arzneimittelstudie durchgeführt hat, die negativ verlaufen war: Es zeigte sich, dass ein Abfall der forcierten Vitalkapazität im Range von 5 bis 10 Prozent der Vorhersagewertes innerhalb von 24 Wochen mit etwa einer Verdoppelung des Mortalitätsrisikos einhergeht und ein Abfall von über 10 Prozent im gleichen Zeitraum von 24 Wochen mit einer Verachtfachung des Mortalitätsrisikos.

Die klinische Anwendung der forcierten Vitalkapazität erfolgt nicht im Sinne einer Diagnose. Das heißt, der Patient kann bei Diagnosestellung eine normale oder sogar eine übernormale forcierte Vitalkapazität im Vergleich zu der Sollpopulation haben. Wir wissen ja im Einzelfall nicht, ob der Patient von einer Vitalkapazität von 110 Prozent des Vollwertes kommt oder nur von 90 Prozent. Das ist beides möglich, es ist beides normal. Aber wenn wir einen Messwert von meinetwegen 85 Prozent haben, dann wissen wir nicht, ob er schon 15 Prozent verloren hat oder ob das vielleicht sein normaler Ausgangswert ist. Das heißt, für die Diagnosestellung ist dieser Befund relativ wenig relevant. Er gibt uns einen Hinweis auf die Schwere der Erkrankung bei Beginn: Wenn die Vitalkapazität schon deutlich eingeschränkt ist, dann wissen wir, dass der Patient schon ein fortgeschrittenes Krankheitsbild hat. Der wichtige Ansatz hierbei ist die serielle Messung und die Messung im Verlauf. Hierzu gibt es eben die entsprechenden Daten, die sehr gut immer wieder reproduzierbar gezeigt haben: Ein Abfall der Vitalkapazität ist mit einer erhöhten Mortalität in diesem Patientengut assoziiert.

Jetzt kann man fragen: Warum hat sich das dann in den Studien nicht so gezeigt? Hierzu muss man ergänzen, dass die Studien der wirksamen Medikamente – Nintedanib gehört dazu – numerisch immer einen positiven Effekt in Richtung einer Senkung der Gesamtmortalität zeigten, wenn ein entsprechender Effekt auf die forcierte Vitalkapazität nachweisbar war. Die Studien waren einfach vom Design her nicht dafür ausgelegt, hierfür ein statistisch signifikantes Ergebnis zu liefern. Aber es zeigt sich jetzt eben aus Registerstudien, zum Beispiel aus Australien, aber auch mit einer erst kürzlich publizierten Studie von Dempsey über das amerikanische Gesundheitswesen. Hier wurden aus dem Medicare-System heraus 1.255 Patienten ohne und 1.255 Patienten mit antifibrotischer Therapie betrachtet. Man hat behandelte versus nicht behandelte Patienten betrachtet und einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil in den ersten beiden Jahren der Therapie gesehen.

Es zeichnet sich also ab, dass sich in der klinischen Anwendung diese Assoziation zwischen Progression im Sinne eines Abfallens der forcierten Vitalkapazität und entsprechender Mortalitätsänderung dann auch darstellen lässt. – So viel zur ersten Frage. Soll ich, weil ich hierzu schon Wortmeldungen erzeugt habe, zuerst auf Wortmeldungen eingehen oder gleich die zweite Frage beantworten?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Nehmen Sie die zweite Frage auch noch hinzu.

Herr Prof. Dr. Behr (DGP): Die zweite Frage war, ob Best Supportive Care für leichte Formen der idiopathischen Lungenfibrose angemessen sein kann oder ob immer eine antifibrotische Therapie durchzuführen ist. Hierzu muss man sagen: Die idiopathische Lungenfibrose per se ist eine schwerwiegende Erkrankung. Wir wissen, dass nach Diagnosestellung die mediane Überlebenszeit zwei bis vier Jahre beträgt. Das heißt, die Hälfte der Patienten verstirbt in diesem Zeitraum nach der Diagnosestellung. Insofern ist „eine leichte Form idiopathischer Lungenfibrose“ meines Erachtens eine schwierige Begrifflichkeit. Es ist immer eine schwerwiegende Erkrankung, die in den meisten Fällen im Zeitverlauf dann zum Tode führen kann, durch Lungenbeteiligung bzw. durch den Verlust der Lungenfunktion. Dementsprechend sind die Leitlinienkommissionen, sowohl die internationale als auch die deutsche Leitlinienkommission, zu dem Schluss gekommen, dass Patienten, bei denen die Diagnose sicher gestellt ist, eigentlich eine entsprechende antifibrotische Therapie angeboten bekommen müssen. Nun muss man auch sagen, dass es natürlich Fälle im klinischen Alltag gibt, bei denen ein Zufallsbefund vorliegt, wenn man aufgrund einer CT-Untersuchung Veränderungen der Lungenstruktur sieht, ohne dass der Patient überhaupt irgendwelche Beschwerden hat. Natürlich ist anzumerken, dass hier individualisierte Vorgehensweisen mit dem Patienten besprochen werden können. Wenn aber die Diagnose sicher gestellt ist, dann ist aus meiner Sicht das Angebot einer antifibrotischen Therapie heute der therapeutische Standard.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Behr. – Frau Teupen, bitte.

Frau Teupen: Vielen Dank. – Wir haben eine Frage zur Lebensqualität. Sie haben ja gesagt, dass Nintedanib die Lebensqualität der Patienten verbessert. Nun kommt das IQWiG zu der Aussage, dass es in diesem Bereich keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen gibt, weil die Ergebnisse zwar in Einzelstudien signifikant waren, aber bezogen auf Hedges g keine gleichgerichteten Effekte bezüglich des Irrelevanzbereiches gegeben sind. Können Sie dazu etwas sagen? Wie ist Ihre Einschätzung?

Herr Prof. Dr. Behr (DGP): Zur Lebensqualität hatte ich jetzt nicht berichtet; ich hatte Mortalität und FVC berichtet. Zur Lebensqualität lässt sich Folgendes sagen: Die Instrumente, die uns zur Verfügung stehen, um die Lebensqualität zu messen, haben eine hohe Variabilität und sind oft für serielle Messungen nicht gut validiert. Das heißt, die Aussagen bezüglich Lebensqualität sind schon methodisch bedingt nicht so akkurat wie zum Beispiel für die forcierte Vitalkapazität.

In Bezug auf den klinischen Alltag kann ich Ihnen als ein klinisch tätiger Arzt, der viele solche Patienten betreut, sagen, dass die Lebensqualität im Laufe der Zeit bei Patienten, die behandelt werden, stabilisiert werden kann, während wir sehen, dass Patienten, die eben unbehandelt sind oder sich progredient verhalten, sehr schnell an Lebensqualität abnehmen. Das zeigt sich auch in einer von uns anhand einer Registerstudie veröffentlichten Publikation

aus dem letzten Jahr mit mir als Letztautor und Professor Kreuter als einer der Erstautoren. Dabei haben wir gesehen, dass die Änderung der Vitalkapazität einen direkten Zusammenhang auch mit der Lebensqualität hat. Das heißt, wenn die Vitalkapazität abfällt, dann verschlechtert sich auch die Lebensqualität, und im Umkehrschluss: Können wir also die forcierte Vitalkapazität stabilisieren, so stabilisiert sich auch die Lebensqualität.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Ergänzungsfrage? – Frau Teupen.

Frau Teupen: Die Frage ist vielleicht auch an den Unternehmer gerichtet, weil Sie die Daten ja erhoben haben. Ich hoffe, der Fragebogen ist dafür auch validiert.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Wer macht das bei Ihnen? – Frau Dr. Mehlig.

Frau Dr. Mehlig (Boehringer): Sie sprachen es ja schon an: In den Studien wurden Daten mithilfe verschiedener Instrumente erhoben. In der Gesamtbetrachtung zeigen diese Endpunkte einen Effekt zugunsten von Nintedanib, entweder in Form eines statistisch signifikanten Effekts oder eines numerischen Trends. Wir haben jetzt in der Stellungnahme noch weitere Analysen vorgelegt, sowohl zum SGRQ als auch zum PGI-C, die diesen Effekt weiter bestätigen. Beim SGRQ, den Sie auch schon ansprachen, zeigt sich ein positiver Effekt auf die Lebensqualität auf Basis der gepoolten INPULSIS-Studien nicht statistisch signifikant. Wenn man sich jedoch den erweiterten Studienpool anschaut, aufbauend auf der Vorgehensweise des IQWiG, dann zeigt sich auch hier ein statistisch signifikanter Effekt.

Zusätzlich kann ich an dieser Stelle auch noch etwas zum PGI-C ergänzen. Auch hier hatten wir eine weiterführende Analyse vorgelegt und hatten auf Basis des IQWiG-Berichts auch noch einmal die Robustheit des Effekts beim PGI-C weiter überprüft. Zum einen haben wir zusätzlich zur präspezifizierten Responderanalyse mit der Stellungnahme eine weitere Auswertung zu den PGI-C-Respondern vorgelegt, also demjenigen Anteil der Patienten, die eine Verbesserung berichteten. Auch hier zeigt sich ein positiver Effekt von Nintedanib. Zum anderen kann man auch analog dazu denjenigen Anteil der Patienten betrachten, die eine schwerwiegende Verschlechterung berichteten. Das ist insbesondere vor dem Hintergrund der Einordnung in schwerwiegend versus nicht schwerwiegend, die im IQWiG-Bericht erfolgt, relevant. Bei dieser Analyse zeigt sich, dass der Anteil der Patienten, die von einer Veränderung zum viel Schlechteren oder sehr viel Schlechteren berichteten, unter Nintedanib mit etwa 5 versus 10 Prozent deutlich kleiner war als in der Kontrollgruppe.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Frau Wenzel-Seifert, bitte.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich möchte doch noch einmal auf das Gesamtüberleben eingehen. Herr Henschel führte vorhin aus, dass die Exazerbationen mit einem sehr hohen Mortalitätsrisiko auftreten. Nun haben Sie eigentlich bei der Exazerbation hier einen ziemlich robusten Effekt; ein Hazard Ratio von 0,19 ist ja schon eindrucksvoll. Da ist es durchaus erstaunlich, dass sich dies überhaupt nicht im OS widerspiegelt, jedenfalls in dem Studienpool, den das IQWiG betrachtet hatte. Dies ist zwar numerisch, aber eben nicht statistisch signifikant. Es ist doch ein ziemlich großer Studienpool, was die Patientenzahl anbetrifft.

Diese Diskrepanz zwischen dem Effekt auf die Exazerbationen und das OS hätte ich doch gerne einmal beleuchtet: Welche Bedeutung haben denn die Exazerbationen? Sind es vielleicht alte Daten zur Mortalität, ist es möglich, dass die mit den Exazerbationen

einhergehende Mortalität gar nicht mehr so ausgeprägt ist, weil man das inzwischen auch durch supportive Maßnahmen doch recht gut adäquat in den Griff bekommen kann, oder wie lässt sich das erklären?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Henschel, bitte.

Herr Dr. Henschel (Boehringer): Ich erwähnte gerade, dass diese Sterblichkeitsrate von 80 bis 90 Prozent nach einer ersten akuten Exazerbation eben im ersten Jahr auftritt. Wir sehen ja über die Studie hinweg wirklich konsistente Effekte beim Gesamtüberleben; die Effektschätzer liegen alle auf der gleichen Seite. Wenn wir diese Sensitivitätsanalyse betrachten, die wir eben genommen haben, um den Studienpool zu vergrößern, wenn wir den Arm der TOMORROW-Studie mit hinzuziehen, der nach Fachinformation eher leicht unterdosiert ist, dann sehen wir eben auch ein signifikantes Ergebnis in der Größenordnung von 35, 38 Prozent. – Zu den Signifikanzen kann möglicherweise Frau Stansen aus unserer Biostatistik noch etwas sagen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Bitte schön, Frau Stansen.

Frau Dr. Stansen (Boehringer): In unserem Dossier haben wir ein Modell mit individuellen Patientendaten verwendet. Wir haben dort knapp die Signifikanz nicht gesehen. – Einen Moment bitte.

(Frau Dr. Wenzel-Seifert: Vielleicht kann Herr Professor Behr noch etwas dazu sagen! Es war ja eine klinische Fragestellung!)

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Professor Behr, vielleicht noch mal zwischendurch?

Herr Prof. Dr. Behr (DGP): Ja, sehr gerne. – Die akute Exazerbation ist für den Patienten immer eine sehr belastende Situation, und es gibt bisher keine Therapie dieser akuten Verschlechterung. Wir verstehen heute die akute Exazerbation ähnlich, wie wir ein akutes Lungenversagen interpretieren, nur dass die Lunge eines Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose sehr viel anfälliger ist, sodass Reize oder Situationen, die bei einem gesunden Menschen nicht zu einer solchen Reaktion führen, bei ihm diese akute Exazerbation auslösen.

Fakt ist, dass Patienten, die ein akutes Exazerbationereignis durchleben, immer auf einer klinisch deutlich schlechteren und auch hinsichtlich der Lebensqualität schlechteren Situation herauskommen, selbst wenn sie es überleben. Die Mortalität der akuten Exazerbation ist sehr hoch. Wir haben in der klinischen Praxis, gerade in den Wintermonaten, wenn dann auch Infekte so etwas triggern können, die Situation, dass wir wirklich immer wieder Todesfälle auf unseren Intensivstationen sehen. Die Sechs-Monats-Mortalität oder Drei-Monats-Mortalität liegt bei etwa 50 Prozent und die Zwölf-Monats-Mortalität bei etwa 80 bis 90 Prozent. Nun ist es natürlich so, und da gebe ich Ihnen recht: Schon durch die bessere Erkennung der Erkrankung haben Patienten, die noch keine so schwere Einschränkung der Lungenfunktion aufweisen, wenn die akute Exazerbation stattfindet, natürlich die Chance, auf einem Niveau herauszukommen, das es ihnen erlaubt, etwas länger zu überleben. Aber wir sehen dann auch Patienten, die mehrere tiefe Exazerbationen hintereinander haben und dann auch insgesamt einen eher ungünstigen Verlauf nehmen.

Hinsichtlich der Frage, die Sie jetzt aufgeworfen haben, warum sich die Exazerbationseffekte nicht in der Mortalität widerspiegeln, ist es tatsächlich so, nach meiner Kenntnis jedenfalls, dass Patienten in den Studien, die eine Exazerbation hatten, die als schweres unerwünschtes Ereignis klassifiziert wurde, auch tatsächlich eine sehr hohe Mortalität hatten. Patienten, die eine akute Exazerbation hatten, die nicht als schweres unerwünschtes Ereignis klassifiziert wurde, hatten eine günstigere Überlebensrate. Also, es gibt hierbei tatsächlich Unterschiede, sodass sich also nicht alle akuten Exazerbationen eins zu eins in die Mortalität übersetzen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Wenzel-Seifert, Nachfrage?

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ja. – Ich habe mir jetzt gerade nebenbei noch einmal die Zahlen angeguckt. Es sind natürlich auch bei den Exazerbationen keine sehr hohen Eventzahlen. Sie haben in den beiden Studien, was ja nachvollziehbar ist, auch nicht Patienten im sehr fortgeschrittenen Stadium, sondern sie haben bei Einschluss ja immer noch eine FVC von über 50 Prozent gehabt. Anderenfalls könnte man, wenn das Kind schon in den Brunnen gefallen ist, wahrscheinlich auch nicht den Fibrose stoppenden oder hemmenden Effekt nachweisen. Aber es kann natürlich sein, dass das etwas länger dauert, dass die Studie für die Herausarbeitung belastbarer Zahlen auch für die Mortalität eben zu kurz war. Lläuft sie denn noch weiter, sind da noch weitere Datenschnitte zu erwarten?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Dr. Raming.

Herr Dr. Raming (Boehringer): Die Ereignisrate der INPULSIS-Studien lag in etwa im Rahmen des zu Erwartenden, für akute Exazerbationen im Bereich von 5 bis 15 Prozent pro Jahr mit einer Risikoreduktion von 68 Prozent in der Nintedanib-Gruppe. Wir sehen auch, dass sich die Patienten insgesamt im Verlauf verschlechtern. Die IPF ist eine chronisch progrediente Erkrankung, die auch unabhängig von akuten Ereignissen fortschreitet. Die Patienten verlieren progredient Lungenfunktion. Die Patienten sind tatsächlich weiterverfolgt worden. Etwa 90 Prozent der Patienten aus den INPULSIS-Studien sind in eine Follow-up-Studie, die INPULSIS-ON-Studie, eingeschlossen worden. Die mediane Dauer der Nintedanib-Exposition in der INPULSIS und der INPULSIS-ON-Studie betrug etwa 48 Monate.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Ich frage Frau Stansen noch einmal: Wollen Sie noch etwas dazu sagen, oder hat sich das erledigt?

Frau Dr. Stansen (Boehringer): Ich will da noch etwas zur Mortalität ergänzen. Aus unserer Sicht liefert die gepoolte Analyse auf Basis der individuellen Patientendaten mit dem Fixed Effects-Modell, das wir dem Dossier auch beigelegt hatten, die beste und präziseste Evidenz für die Mortalitätsanalysen und auch die anderen Analysen. Wir haben hier Studien mit vergleichbaren Einschlusskriterien, und das Methodenpapier vom IQWiG erlaubt eben beides, die Anwendung von Fixed-Effects- und Random-Effects-Analysen in Modellen. Wir haben in unserer erweiterten gepoolten Analyse auf Basis der ICD mit Fixed Effects vorgelegt.

Wir möchten noch einmal erwähnen, dass aber die Mortalität auch auf Basis der aggregierten Daten schon signifikant ist. Auch wenn man eine IPD-Studie mit zufälligem

Faktor rechnen würde, ergäbe sich eine statistische Signifikanz bei den Mortalitätsanalysen im erweiterten Studienpool.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Köhler.

Herr Dr. Köhler: Hier wird ja auf den Effekt der zeitlichen Verschiebung der Exazerbationen rekurriert: Was sehen Sie als Kliniker, Herr Professor Behr, als Hauptursache dieser Exazerbationen – Sie sprachen zum Beispiel von Infektionen im Winterhalbjahr –, und wie verträgt sich das mit dem Wirkmechanismus der Substanz?

Herr Prof. Dr. Behr (DGP): Vielen Dank für die Frage. Meines Erachtens kann man dies heute noch nicht sicher beurteilen. Wir wissen, dass etwa zwei Drittel der Exazerbationen als idiopathische Exazerbationen auftreten, bei denen wir also keinen Auslöser festmachen können. Bei etwa einem Drittel der Exazerbationen glauben wir einen Zusammenhang mit Auslösern herstellen zu können. Das heißt, in Bezug auf die Frage, die Sie gestellt haben, ist das für etwa ein Drittel der akuten Exazerbation zutreffend. Zwei Drittel bleiben in ihrer Ätiologie völlig ungeklärt, und auch bei denjenigen, bei denen wir eine Infektion sehen, können wir nur vermuten, dass das die Ursache oder ein Trigger ist. Das, was ich gesagt habe, dass diese vulnerable Lunge sozusagen durch entsprechende Auslöser dann in diese akute Exazerbation hineinrutscht, ist ein Konstrukt; das ist keine evidenzbasierte Wahrheit.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich habe eine Frage zu der nachgereichten Metaanalyse unter Einbeziehung des 100-mg-Arms der TOMORROW-Studie, aus der Sie einen Vorteil beim Gesamtüberleben ableiten; Sie hatten es eingangs schon kurz erwähnt. Dazu frage ich sowohl Sie als pharmazeutischen Unternehmer als auch Herrn Professor Behr, dem diese Stellungnahme natürlich nicht vorliegt: Wie sehen Sie den 100-mg-Arm in diesem Zusammenhang? Würden Sie da deutlich andere Effekte als beim 150-mg-Arm erwarten? Wie sehen Sie die mögliche Auswirkung beim Gesamtüberleben und auch bei der Safety, was ebenfalls wichtig wäre? Könnten sich die Safety-Ergebnisse unter Einbeziehung des 100-mg-Arms ändern?

Vielleicht gehen Sie außerdem noch einmal ganz kurz darauf ein, dass im Rahmen der Fachinformation diese Reduktion auf 100 mg zwar bei Safety-Problemen gestattet ist, nicht aber als primäre Dosierung.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Wer von Ihnen beantwortet das? – Herr Dr. Henschel, bitte schön.

Herr Dr. Henschel (Boehringer): Das ist richtig, das muss man noch einmal festhalten. Das ist ganz wichtig: Nach Fachinformation und nach Anwendungsgebiet wird eben mit zweimal 150 mg gestartet. Nur haben wir für uns festgestellt: Wir sind eben in diesem Orphan-Drug-Setting, und wir wollten alle Evidenz, die wir haben, zusammenbringen. Deshalb haben wir auch diese etwas zu geringe Dosierung in den Pool mit hineingebracht, weil wir eben auch da diese konsistenten Effekte sehen. Deswegen war es uns wichtig, dies als weitere Sensitivitätsanalyse in die Diskussion einzubringen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Behr.

Herr Prof. Dr. Behr (DGP): Auch das ist eine ganz wichtige Frage. Wir sehen Patienten, die 150 mg zweimal täglich als Dosis dauerhaft nicht vertragen, und reduzieren in dieser Situation auch die Dosis auf zweimal 100 mg und haben den Eindruck, dass dann zumindest für diese Patienten eine deutlich bessere Verträglichkeit vorhanden ist. Die Zahl der Patienten, deren Dosis so reduziert wird, liegt bei etwa 30 Prozent. Bei etwa einem Drittel der Patienten, die wir auf dieser Therapie starten, wird also die Gabe des Medikaments im Laufe der Zeit auf eine niedrigere Dosis reduziert.

Aus den Studien wissen wir, dass diejenigen Patienten, die wegen Nebenwirkungen und Unverträglichkeit eine Dosisreduktion haben, zumindest innerhalb der Studien den gleichen therapeutischen Effekt haben wie die Patienten, die die volle Dosis tolerieren. Das darf aber nun nicht zu dem Fehlschluss führen, dass man nun alle Patienten mit zweimal 100 mg behandeln sollte, sondern legt nahe, dass diese Patienten, die Nebenwirkungen entwickelt haben, möglicherweise einen anderen Metabolismus haben, eine andere Verstoffwechselung dieser Substanz, was wir aber den Patienten nicht a priori ansehen können. Die Tatsache, dass in der TOMORROW-Studie auch die 100-mg-Dosierung bei guter Verträglichkeit, auch was die Lebensqualität in dieser Studie angeht, vertragen wurde, ist aber ein Hinweis darauf, dass die 100-mg-Dosis ebenfalls wirksam ist. Von daher ist es für uns als Kliniker wichtig, dass wir diese Fall-back-Strategie für unsere Patienten haben.

Zudem kann ich Ihnen als jemand, der viele dieser Patienten betreut, noch Folgendes sagen: Mein Eindruck ist, dass Frauen, die eher etwas weniger Gewicht haben, möglicherweise etwas häufiger in diese Kategorie fallen und wir bei diesen Patienten manchmal auch aus klinischen Erwägungen mit zweimal 100 mg beginnen, dann aber durchaus eine Hochdosierung versuchen. Man muss sich immer auf den individuellen Patienten einstellen. Gelegentlich ist dies gerade dann eine Strategie, wenn Patienten von der Diagnose auch noch etwas verängstigt sind und man ihnen nicht gleich mit Nebenwirkungen auch noch den Rest Mut nehmen möchte.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Behr. – Herr Dr. Rasch bitte, oder Herr Köhler direkt dazu?

Herr Dr. Köhler: Ja, ich habe eine Frage dazu. Bei der letzten Studie wurde ja gegen BSC bzw. Placebo und BSC verglichen. War bei BSC eigentlich eine antifibrotische Therapie eingeschlossen, oder war das nur symptomatisch?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Dr. Raming.

Herr Dr. Raming (Boehringer): Herr Köhler, habe ich Sie da richtig verstanden? Sie sprechen jetzt Best Supportive Care in den INPULSIS-Studien und der 1199.187 an? Da war eine zugelassene antifibrotische Therapie – das wäre dann ja Pirfenidon – in der klinischen Studie selber nicht zugelassen. Es war vielmehr Ausschlusskriterium. Die Patienten mussten mindestens acht Wochen ohne diese vorausgegangene antifibrotische Therapie sein, um an den INPULSIS-Studien bzw. an der Studie 1199.187 teilnehmen zu können.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Nachfrage?

Herr Dr. Köhler: Heißt das, acht Wochen vorher und während der Therapie dann ebenfalls, oder nur acht Wochen vorher?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Bitte schön, Herr Raming.

Herr Dr. Raming (Boehringer): Also, während der Studie war Pirfenidon als Co-Medikation nicht zugelassen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Jetzt kommen Herr Dr. Rasch und Herr Niemann. – Bitte schön, Herr Dr. Rasch.

Herr Dr. Rasch (vfa): Noch einen Schritt zurück zu dem Gesamtüberleben: Grundsätzlich ist das vom Hersteller verwendete Modelle mit festen Effekten bei einer Anzahl von Studien unter fünf sogar das gemäß den Allgemeinen Methoden des IQWiG präferierte Modell. Das IQWiG rechnet, warum auch immer, in der vorliegenden Nutzenbewertung mit zufälligen Effekten. Eine Erklärung dazu gibt es nicht. Deswegen ist die Vorgehensweise des Herstellers, eben das Fixed-Effekts-Modell zu verwenden, eigentlich das Korrekte gemäß dem aktuellen Methodenpapier.

Darüber hinaus wäre aber auch noch anzumerken, dass das Gesamtüberleben nun einmal kein primärer Endpunkt in irgendeiner der Studien war. Jetzt hier von Auffälligkeiten auszugehen, von Diskrepanzen im Vergleich zu den signifikanten Ergebnissen bei der Exazerbation, das würde ich ganz anders sehen. Für mich sehen die Ergebnisse eben sehr vergleichbar aus. Sie sind in allen Studien gleichgerichtet, es sind Punktschätzer zwischen 0,15 und 0,754. Der Fehler liegt bei 0,1; es ist in dem Modell in dem Modell, das sogar vom IQWiG gerechnet wurde, halt nicht statistisch signifikant. Aber es ist ein Ergebnis, das sich durchaus mit den anderen Endpunkten vergleichen lässt. Wie gesagt, wir sehen da keine Diskrepanz.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Dr. Rasch. – Herr Niemann.

Herr Dr. Niemann: Ich habe eine Frage an Herrn Dr. Behr. Bei der Erstbewertung wurde in der mündlichen Anhörung gesagt, dass die Patienten in den INPULSIS-Studien eine frühe bis mittlere IPF haben. Jetzt liegen zwei weitere Studien vor. Wie schätzen Sie da den Schweregrad der Erkrankung ein?

Tonaufnahme

Herr Prof. Dr. Behr (DGP): Können Sie das noch etwas näher erläutern?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Wir haben das akustisch nicht ganz verstanden. Können Sie es bitte wiederholen?

Herr Dr. Niemann: Meine Frage war, wie Sie in den beiden zusätzlichen Studien, die jetzt im Vergleich zur Erstbewertung neu vorliegen, den Schweregrad der Erkrankung IPF einschätzen.

Herr Prof. Dr. Behr (DGP): Ich möchte noch einmal Folgendes klarstellen: IPF ist immer eine schwere Erkrankung. Das Ausmaß der lungenfunktionellen Einschränkung zum Zeitpunkt des Eintritts der Patienten ist vergleichbar mit dem, was in der INPULSIS-Studie eingeschlossen wurde.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Frau Bickel, bitte.

Frau Bickel: Ich habe zum einen noch eine Frage an Sie, Herr Professor Behr, und zwar zum Stellenwert von Pirfenidon versus Nintedanib: Welches setzen Sie ein, oder bei welchen Patienten setzen Sie das eine oder das andere Präparat ein?

Zum anderen richte ich eine Frage sowohl an Sie als auch an den pharmazeutischen Unternehmer. In dieser 6-Minuten-Gehstrecke hat sich kein schrecklich signifikanter Unterschied gezeigt. Wie lässt sich das erstens aus klinischer Sicht erklären? Vielleicht könnte der pharmazeutische Unternehmer auch noch etwas dazu beitragen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Behr.

Herr Prof. Dr. Behr (DGP): Die erste Frage betraf noch einmal den Vergleich Pirfenidon versus Nintedanib. Aus klinischer Sicht sind beide Medikamente in ihrer Wirkung vergleichbar, auch was die Effekte auf die Endpunkte angeht. In ihren Nebenwirkungen unterscheiden sie sich aber. Wir wissen, dass bei Nintedanib vor allem gastrointestinale Beschwerden und Diarrhö klassische Nebenwirkungen darstellen, während bei Pirfenidon zwar auch gastrointestinale Probleme auftreten, aber auch die Hautsensibilisierung und Hautausschläge eine Rolle spielen können, sodass wir Patienten auch danach behandeln, welche entsprechenden Lebenssituationen sie haben: Wenn sie zum Beispiel beruflich oder auch in der Freizeit besonders stark der Sonne ausgesetzt sind, dann würden wir nicht primär Nintedanib geben. Umgekehrt würden wir bei Patienten, die stark mit Durchfall oder so reagieren, vielleicht eher Pirfenidon geben. Was also die gastrointestinalen Beschwerden schon a priori angeht, würde man vielleicht nicht primär mit Nintedanib anfangen.

Es gibt außerdem bestimmte Medikamente und Situationen, die man nicht kombinieren soll. So ist für Nintedanib zum Beispiel ein Warnhinweis, dass man es nicht mit einer Vollantikoagulation, beispielsweise bei Vorhofflimmern, kombinieren soll, sodass wir bei diesen Patienten primär Pirfenidon anbieten. Aber es ist kein Ausschluss; es ist eine Kontraindikation. Aber im Sinne einer Risikominimierung, auch wenn es nur ein Hinweis ist, würden wir in solchen Fällen primär zum Beispiel Pirfenidon anbieten. Es ist eine individuelle Entscheidung, die aber nicht auf unterschiedlicher Wirksamkeit beruht, sondern auf unterschiedlichen Patientenpräferenzen, unterschiedlichen Co-Medikationen und solchen Dingen.

Die zweite Frage, die Sie aufgeworfen haben, ist mir gerade entfallen. Das müssen Sie mir noch einmal sagen.

Frau Bickel: Es ging darum, dass sich in den Studien kein statistisch signifikanter Unterschied bei der 6-Minuten-Gehstrecke gezeigt hat.

Herr Prof. Dr. Behr (DGP): Die 6-Minuten-Gehstrecke ist ein Verfahren, mit dem man die Alltagsbelastung des Patienten zu erfassen versucht. Ein statistisch signifikanter Effekt ist da nicht gezeigt worden. Soweit ich weiß, war aber die 6-Minuten-Gehstrecke nicht in allen Studien Endpunkt. Ich glaube, es wurde nur in einem relativ kleinen Teil der Datensätze für Nintedanib diese Gehstrecke überhaupt erfasst, sodass ich denke, dass diese Daten relativ wenig aussagekräftig sind. Aber dazu kann vielleicht der Hersteller mehr sagen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Bickel hatte ja sowieso zu beiden Fragen auch den pharmazeutischen Unternehmer angesprochen. Wer macht das? – Herr Dr. Raming.

Herr Dr. Raming (Boehringer): Es ist tatsächlich so, dass der 6-minutes walk Test lediglich in den Studien 1199.187 und der TOMORROW-Studie erhoben wurde. In den großen Phase-III-Programmen ist dieser Test also nicht durchgeführt worden, möglicherweise auch deswegen, weil man mit den Daten der TOMORROW-Studie in der Tendenz zwar kein signifikantes Ergebnis zeigen konnte; aber es handelt sich im Grunde genommen dabei auch um einen sehr aufwendigen Test, der eine gewisse Logistik im Studienzentrum und auch eine gewisse Belastbarkeit der Patienten erfordert. So sind zum Beispiel Patienten, die mit Gehhilfen oder im Sitzwagen zum Studienzentrum kommen, für diesen Test gar nicht geeignet. Insoweit haben wir zwar für zwei kleinere Studien Daten für den 6-minutes walk Test, aber in den großen Phase-III-Programmen nicht.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Frau Wenzel-Seifert nochmals, bitte. – Das hat sich erledigt? – Dann Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich habe noch eine Frage zu der Wahl der Methodik. Sie als Unternehmer sind darauf eingegangen, der vfa ebenfalls, dass Sie hier ein Fixed Effects-Modell und nicht das vom IQWiG präferierte Random Effects-Modell gewählt haben. Dazu gehören ja bestimmte Annahmen. Könnten Sie noch etwas dazu ausführen, ob Sie diese Annahme hier gegeben sehen, dass sich bei einem Fixed Effects-Modell eine Korrelation zwischen den Effekten und den unabhängigen Variablen zeigt, als Voraussetzung dafür, dieses Modell anzuwenden? Es wäre schön, wenn Sie dazu etwas ausführen könnten.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Wer macht das? – Frau Stansen, bitte.

Frau Dr. Stansen (Boehringer): Wir haben hier insgesamt drei bzw. vier Studien mit vergleichbaren Einschlusskriterien. Zusätzlich haben wir in den Fixed Effects-Modellen Interaktions-p-Werte berechnet, anhand derer man die Heterogenität überprüfen kann. Zusätzlich kann man eben das I^2 anschauen. Wir haben hier keine Heterogenität gesehen und deshalb das Modell mit den festen Effekten gewählt.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Henschel nochmals.

Herr Dr. Henschel (Boehringer): Vielleicht eine kurze Ergänzung dazu: In der in der Stellungnahme vorgelegten Analyse haben wir einmal nach Fixed Effects gerechnet, aber eben auch auf den aggregierten Daten in einem klassischen Random Effects-Modell. Deswegen war uns diese Analyse so wichtig. Dort sieht man den Effekt in beiden Modellen signifikant; der Effekt scheint da noch robuster zu sein.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Okay. – Frau Müller nochmals.

Frau Dr. Müller: Ja, gut. – Aber man muss eigentlich vorher klären, welche Annahmen gegeben sind, und dann entscheiden, nach welchem Modell man rechnet. Was würden Sie da noch einmal zu den Ereigniszahlen sagen? Das wurde eben einmal kurz thematisiert. Die Ereigniszahlen für das Overall Survival sind trotz der schlechten Prognose in diesem Studienzeitrahmen insgesamt nicht sehr groß, und diejenigen für die akuten Exazerbationen sind noch geringer. Könnten Sie zu den Ereigniszahlen und der Wahl des Modells noch einmal etwas sagen?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Henschel.

Herr Dr. Henschel (Boehringer): Die Kollegin schaut gerade nach. – Vielleicht noch einmal kurz zu dem, was Sie sagten. Wir haben das Fixed Effects-Modell gewählt. Das haben wir auch im Dossier gemacht, so auch in dieser Sensitivitätsanalyse. Nennen Sie es eine weitere Sensitivitätsanalyse der Sensitivitätsanalyse: Wir haben es dann zusätzlich auch noch einmal mit Random Effects gerechnet, und auch da ist der Effekt signifikant.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Stansen, bitte schön.

Frau Dr. Stansen (Boehringer): Ich habe dazu keine ergänzenden Zusätze.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Weitere Fragen? – Herr Niemann.

Herr Dr. Niemann: Noch eine Frage an Professor Behr. Wie gerade festgestellt wurde, sind die Patienten, zu denen wir hier eine Aussage treffen können, solche, die eine frühe oder moderate IPF haben, sodass wir zu einem späteren Krankheitsstadium eigentlich keine Aussage treffen können. Wie beurteilen Sie in der Klinik die Wirksamkeit bei diesen Patienten?

Herr Prof. Dr. Behr (DGP): Ich möchte da noch ergänzen. Es gibt inzwischen eine publizierte Studie im *New England Journal of Medicine* mit M. Kolb als Erstautor bei der ich Koautor war und bei der wir auch Patienten mit fortgeschrittener IPF behandelt und den gleichen relativen Effekt auf den Abfall der forcierten Vitalkapazität gesehen haben. Einschlusskriterium dafür war eine Diffusionskapazität unter 35 Prozent, das heißt schlechte Werte des Sauerstoffaustauschs, weil die innere Oberfläche der Lunge nur noch ungefähr ein Drittel von dem ausmacht, was normal ist. Bei diesen Patienten wurde ein Studiendesign gewählt, bei dem wir das Nintedanib entweder mit Placebo oder mit Sildenafil als vasoaktive Substanz kombiniert haben. Wir haben gesehen, dass sich für die Patienten, die mit Nintedanib behandelt wurden, gegenüber der Placebo-Gruppe ein gleicher therapeutischer Effekt auf den Abfall der forcierten Vitalkapazität ergeben hat, sodass ich sagen kann: Für meine Begriffe ist gut belegt, dass auch bei funktionell fortgeschrittener idiopathischer Lungenfibrose eine Wirksamkeit des Medikaments gegeben ist.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Köhler noch einmal, bitte.

Herr Dr. Köhler: Eine Frage an Herrn Professor Behr. Wie sehen Sie die im Vergleich zu Pirfenidon für Nintedanib beschriebenen erhöhten Blutungsrisiken und auch die thromboembolischen Ereignisse?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Behr.

Herr Prof. Dr. Behr (DGP): Im klinischen Einsatz hat dies für mich bisher keine Bedeutung gehabt. Ich kann mich aus meinem eigenen Patientengut nur an einen Patienten erinnern, der bei Co-Medikation mit Aspirin vermehrt Nasenbluten hatte. Ansonsten habe ich klinisch relevante Blutungen unter Nintedanib-Therapie nicht gesehen. Das entspricht im Übrigen auch den amerikanischen Daten, die dies auch analysiert haben, sodass hier, wenn überhaupt, nur ein sehr minimaler Effekt vorhanden ist. Man muss sagen, dass die Annahme, wonach Nintedanib hier eine Rolle spielen könnte, auf einer theoretischen Grundlage basiert, weniger auf echten Daten. Die theoretische Grundlage ist, dass Nin-

tedanib den Vascular Endothelial Growth Factor VEGF inhibiert und hier eben entsprechende Veränderungen an den Gefäßen vermutet wurden.

Im klinischen Alltag spielt das für mich kaum eine Rolle. Aber nachdem in der Produktbeschreibung dieser Hinweis steht, dass es gegebenenfalls zu vermehrten Blutungen führen kann, würden wir das bei der Erstindikationsstellung berücksichtigen, in der Regel jedenfalls, um hier eine Risikominimierung zu betreiben, auch wenn das sehr diskret ist. Ich würde aber keinem Patienten, der dann zum Beispiel Pirfenidon nicht verträgt, deshalb Nintedanib vorenthalten, weil er auch in einer Vollantikoagulation ist. Wir haben auch Patienten, die eine komplette, also mit Marcumar oder einer der neuen oralen Antikoagulanzen betriebene blutgerinnungshemmende Therapie bekommen und trotzdem mit Nintedanib behandelt werden. Auch bei diesen Patienten sind mir keine vermehrten Blutungsereignisse aufgefallen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Weitere Fragen? – Das ist nicht der Fall. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer noch einmal Gelegenheit geben, zusammenfassend Stellung zu nehmen, nachdem wir die Diskussion geführt haben. – Bitte schön.

Herr Dr. Henschel (Boehringer): Vielen Dank, Herr Zahn. – Sehr geehrte Damen und Herren! Ich möchte noch ganz kurz und knapp zusammenfassen: Vielen Dank für die interessierte Diskussion zu Nintedanib.

Ich halte fest: Sowohl der erste G-BA-Beschluss als auch die IQWiG-Nutzenbewertung und das Dossier von Boehringer Ingelheim zeigen die schwerwiegende Komplikation „Zeit bis zur ersten adjudizierten akuten Exazerbation“ als relevanten Endpunkt auf. Mit den im Dossier aus den drei RCTs neu vorgelegten Daten sehen wir mit diesem Endpunkt eine Risikoreduktion von etwa 70 Prozent; das ist somit ein starker Effekt. Dieser ist aus unserer Sicht dazu geeignet, einen beträchtlichen Zusatznutzen zu belegen. Des Weiteren sehen wir über die verschiedenen Studien hinweg starke Indikatoren dafür, dass Nintedanib mit einer Risikoreduktion von circa 35 Prozent – je nach Analyse – das Gesamtüberleben verlängern kann. Dieser Trend wird durch die in der Stellungnahme vorgelegte Analyse unterstützt und bestätigt.

In der Gesamtschau sehen wir somit einen beträchtlichen Zusatznutzen für Nintedanib. – Herzlichen Dank und Ihnen allen einen schönen Tag.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. Sie können sicher sein, dass alles, was hier diskutiert worden ist, nun in die Entscheidung des G-BA einfließen wird. Ich bedanke mich für diese Anhörung und schließe sie hiermit. – Vielen Dank.

Schluss der Anhörung: 12:02 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2018-B-253z Nintedanib

Stand: Februar 2019

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Nintedanib zur Behandlung der idiopathischen Lungenfibrose (IPF)

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

siehe Übersicht "II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet"

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

- Langzeit-Sauerstofftherapie
- Lungentransplantation
- Pulmonale Rehabilitation
- Physikalische Therapie (i.S. der Heilmittel-RL)

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

- (Nintedanib (nAWG) (*Beschluss vom 03. September 2015*))
- Pirfenidon (*Beschluss vom 15. März 2012*)

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Nintedanib L01XE31 Ofev®	Nintedanib wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung der idiopathischen Lungenfibrose (IPF). (Stand FI: Oktober 2018)
Methylprednisolon H02AB04 Methylprednisolon Jenapharm®	<u>Bronchial- und Lungenkrankheiten</u> [...] – Interstitielle Lungenerkrankungen, wie akute Alveolitis, Lungenfibrose, zur Langzeittherapie chronischer Formen der Sarkoidose in den Stadien II und III (bei Atemnot, Husten und Verschlechterung der Lungenfunktionswerte) (Stand FI: April 2018)
Prednisolon H02AB06 generisch	Pneumonologie: [...] – interstitielle Lungenerkrankungen wie akute Alveolitis (DS: b), Lungenfibrose (DS: b), Bronchiolitis obliterans organisierende Pneumonie (BOOP) (DS: b ausschleichend), ggf. in Kombination mit Immunsuppressiva, chronische eosinophile Pneumonie (DS: b ausschleichend), zur Langzeittherapie chronischer Formen der Sarkoidose in den Stadien II und III (bei Atemnot, Husten und Verschlechterung der Lungenfunktionswerte) (DS: b) [...] (Stand FI: September 2017)
Prednison H02AB07 generisch	Pneumonologie: [...] – interstitielle Lungenerkrankungen wie akute Alveolitis (DS: b), Lungenfibrose (DS: b), Bronchiolitis obliterans organisierende Pneumonie (BOOP) (DS: b ausschleichend), ggf. in Kombination mit Immunsuppressiva, chronische eosinophile Pneumonie (DS: b ausschleichend), zur Langzeittherapie chronischer Formen der Sarkoidose in den Stadien II und III (bei Atemnot, Husten und Verschlechterung der Lungenfunktionswerte) (DS: b) [...] (Stand FI: September 2017)
Pirfenidon L04AX05	Esbriet wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung von leichter bis mittelschwerer idiopathischer pulmonaler Fibrose (IPF). (Stand FI: April 2018)

Esbriet®	
----------	--

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen (Stand: Februar 2019)

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2018-B-253z (Nintedanib)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 30. Januar 2019

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte.....	5
3.2 Cochrane Reviews	6
3.3 Systematische Reviews	10
3.4 Leitlinien.....	25
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	33
Referenzen.....	35

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
6MWD	6-Minute Walking Distance
FVC	Forced vital capacity
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
ILD	Interstitial lung disease
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IPF	Idiopathic pulmonary fibrosis
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
PFS	Progression Free Survival
PR	Pulmonary rehabilitation
RR	Relatives Risiko
SGRQ-I	IPF specific St. George's Respiratory Questionnaire
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization
WMD	Weighted mean difference

1 Indikation

Erwachsenen zur Behandlung der idiopathischen Lungenfibrose (IPF)

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *idiopathische Lungenfibrose* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 10.12.2018 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 251 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 17 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

G-BA, 2012 [9].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XI: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 15. März 2012 – Pirfenidon

Anwendungsgebiet

Esbriet® wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung von leichter bis mittelschwerer idiopathischer pulmonaler Fibrose (IPF).

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 SGB V Abs. 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 SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V).

Ausmaß des Zusatznutzens

Aus Tragenden Gründen: ein Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datenlage dies zum derzeitigen Zeitpunkt nicht zulässt.

G-BA, 2015 [8].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XI: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 3. September 2015 – Nintedanib

Anwendungsgebiet

Nintedanib (Ofev®) wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung der idiopathischen Lungenfibrose (IPF).

Nintedanib ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Geringer Zusatznutzen

3.2 Cochrane Reviews

Dowman L et al., 2014 [6].

Pulmonary rehabilitation for interstitial lung disease

Fragestellung

- To determine whether pulmonary rehabilitation in patients with ILD has beneficial effects on exercise capacity, symptoms, quality of life and survival compared with no pulmonary rehabilitation in patients with ILD.
- To assess the safety of pulmonary rehabilitation in patients with ILD.

Methodik

Population:

- People with ILD of any origin, diagnosed according to investigator definitions, were included. No exclusions were based on age, gender or physiological status

Intervention:

- any type of prescribed exercise training, supervised or unsupervised, provided with or without education

Komparator:

- no intervention or another intervention

Endpunkte:

- Primary endpoint: Functional or maximal exercise capacity, measured during formal exercise tests (maximal oxygen uptake (VO₂ max), peak oxygen uptake (VO₂ peak), maximal ventilation (V_e max), maximum heart rate (HR max)) or field exercise tests (increase in distance walked)
- Dyspnoea: All measures of dyspnoea used were considered.
- Quality of life: All quality of life instruments used were considered.
- Adverse effects: Adverse cardiovascular events during exercise training were recorded, as were fractures, skeletal muscle injuries and deaths.
- Survival

Recherche/Suchzeitraum:

- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (2014, Issue 6), MEDLINE (Ovid), EMBASE (Ovid), the Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL) (EBSCO) and the Physiotherapy Evidence Database (PEDro). All databases were searched from the period of their inception to June 2014

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Nine studies; all were parallel randomised controlled trials. Three studies included only participants with IPF (Jackson 2014; Nishiyama 2008; Vainshelboim 2013)
- Six studies had been published in abstract form only (Baradzina 2005; Mejia 2000; Menon 2011; Perez Bogerd 2011; Vainshelboim 2013; Wewel 2005). Sample sizes ranged from 21 to 99 participants.

Charakteristika der Population:

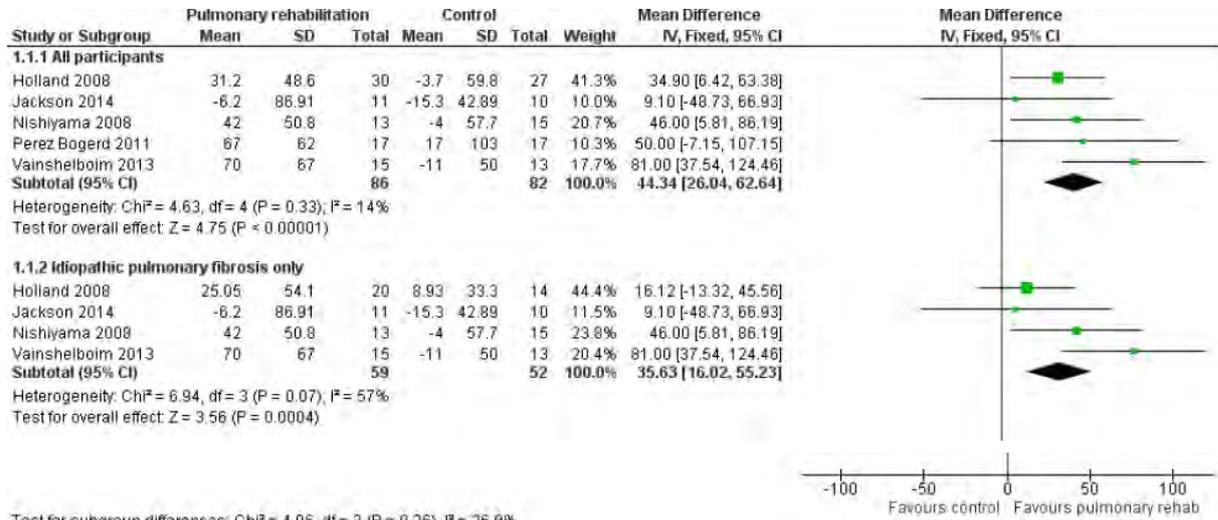
- Most studies included participants with a variety of ILDs (Holland 2008; Mejia 2000; Menon 2011; Perez Bogerd 2011; Wewel 2005), one of which was stratified for IPF (Holland 2008). Three studies included only participants with IPF (Jackson 2014; Nishiyama 2008; Vainshelboim 2013)
- All studies compared pulmonary rehabilitation versus no pulmonary rehabilitation or a sham training control group. Eight studies examined pulmonary rehabilitation programmes conducted in the outpatient setting (Baradzina 2005; Holland 2008; Jackson 2014; Mejia 2000; Menon 2011; Nishiyama 2008; Perez Bogerd 2011; Vainshelboim 2013), whilst one study evaluated a home-based pulmonary rehabilitation programme (Wewel 2005).
- The length of pulmonary rehabilitation programmes varied from five to 12 weeks for outpatient rehabilitation and six months for home-based rehabilitation.

Qualität der Studien:

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding (performance bias and detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)
Baradzina 2005	?	?	?	?	?
Holland 2008	+	+	+	+	+
Jackson 2014	?	+	-	-	+
Mejia 2000	?	?	?	?	?
Menon 2011	?	?	?	+	?
Nishiyama 2008	?	+	?	+	?
Perez Bogerd 2011	?	?	-	?	-
Vainshelboim 2013	?	+	-	+	-
Wewel 2005	?	?	?	?	?

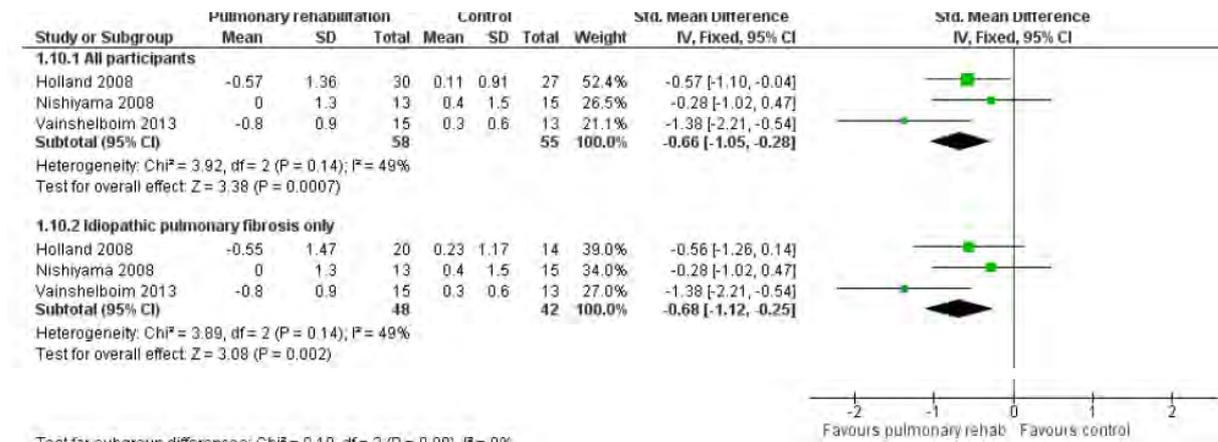
Studienergebnisse:

Change in 6-minute walk test immediately following pulmonary rehabilitation



Test for subgroup differences: Chi² = 4.05, df = 3 (P = 0.25), I² = 35.6%

Dyspnoea immediately following pulmonary rehabilitation



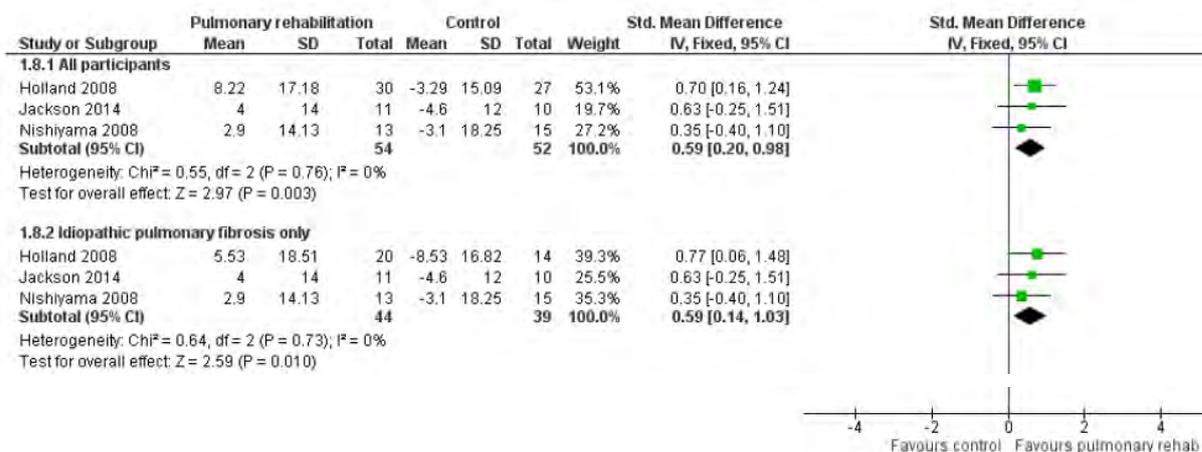
Test for subgroup differences: Chi² = 0.49, df = 1 (P = 0.48), I² = 0%

Quality of life immediately following pulmonary rehabilitation

Health-related quality of life was measured in eight studies, with significant differences between groups reported immediately following pulmonary rehabilitation in three studies (Holland 2008; Nishiyama 2008; Vainshelboim 2013).

Two studies utilized the Chronic Respiratory Disease Questionnaire (Holland 2008), one used the St George's Respiratory Questionnaire (Nishiyama 2008) and the other used the St George's Respiratory Questionnaire (idiopathic pulmonary fibrosis version) (Jackson 2014).

Figure 6. Forest plot of comparison: I Pulmonary rehabilitation versus no pulmonary rehabilitation outcome: 1.8 Change in quality of life immediately following pulmonary rehabilitation.



Survival

Six-month survival was reported in one study including 57 participants (Holland 2008) in which two deaths were reported in each group

Adverse events

Information regarding adverse events was available from two studies (Holland 2008; Nishiyama 2008), neither of which reported adverse events during the study period. One study reported the death of one pulmonary rehabilitation participant during the intervention period; however this was believed to be unrelated to the intervention received, and the data were not included in the analysis (Jackson 2014).

Holland AE, Hill CJ, Conron M, Munro P, McDonald CF. Short-term improvement in exercise capacity and symptoms following exercise training in interstitial lung disease. *Thorax* 2008;63:549-5

Nishiyama O, Kondoh Y, Kimura T, Kato K, Kataoka A, Ogawa T, et al. Effects of pulmonary rehabilitation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* 2008;13:394-9.

Nishiyama O, Taniguchi H, Kondoh Y, Kimura T, Ogawa T, Watanabe F, et al. Pulmonary rehabilitation in idiopathic pulmonary fibrosis. *American Thoracic Society 100th International Conference*; May 21-26; Orlando. 2004:D96 Poster 110.

Kramer M, Vainshelboim B, Oliveira J, Yohoshua L, Wais I, Rusanov V, et al. Pulmonary rehabilitation improves exercise capacity and function in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2013;187(Meeting Abstracts):A1832.

Vainshelboim B, Oliveira L, Yohoshua L, Weis I, Fox B, Kramer M. The effect of pulmonary rehabilitation on exercise tolerance, pulmonary function, dyspnea and quality of life in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *European Respiratory Society 23rd Annual Congress*; Sep 7-11; Barcelona. 2013; Vol. 187, issue Meeting Abstracts:A1832.

Anmerkung/Fazit der Autoren

This review indicates that pulmonary rehabilitation seems to be safe for people with ILD and results in significantly improved functional exercise capacity, maximum exercise capacity, dyspnoea and health-related quality of life immediately following pulmonary rehabilitation. It is appropriate to include people with ILD in a standard pulmonary rehabilitation programme. To date, little evidence has suggested a long-term benefit of pulmonary rehabilitation in ILD.

3.3 Systematische Reviews

Gomes-Neto M et al., 2018 [10].

Impact of pulmonary rehabilitation on exercise tolerance and quality of life in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review and meta-analysis

Fragestellung

The purpose of this study was to determine the effects of pulmonary rehabilitation on exercise tolerance and quality of life in patients with idiopathic pulmonary fibrosis

Methodik

Population:

- patients with idiopathic pulmonary fibrosis

Intervention:

- PR was defined as a comprehensive, multidisciplinary program composed of a combination of exercise training, education, and behavior modification techniques

Komparator:

- Others

Endpunkte:

- Exercise tolerance and quality of life

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, Cochrane Library, Embase, Scielo, PEDro, and CINAHL (from the earliest date available to June 2016)

Qualitätsbewertung der Studien:

- PEDro scale is a useful tool for assessing the methodological quality of physiotherapy and rehabilitation RCTs. The score range is 0 to 10

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 5 articles

Charakteristika der Population:

- The number of participants in the included studies ranged from 21 to 32. The mean age of the participants ranged from 66 to 68 years. All of the studies included patients of both genders, but there was an overall predominance of male participants.
- The parameters used in the application of PR were reported in most studies. In all, 10 to 12 weeks of PR programs were performed. Furthermore, sessions were performed 2 times per week. The PR program included aerobic, resistance, and flexibility exercise modes in all studies.

Qualität der Studien:

Table 1
Study Quality According to the PEDro Scale^a

		1 ^b	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	Total
1	Nishiyama et al (2008) ²³	✓	✓	✓	✓				✓		✓	✓	6
2	Gaunaud et al (2014) ²²		✓								✓	✓	3
3	Jackson et al (2014) ²⁰		✓		✓							✓	3
4	Vainshelboim et al (2014) ²¹	✓	✓	✓	✓				✓	✓	✓	✓	7
5	Vainshelboim et al (2015) ¹⁸	✓	✓	✓	✓				✓		✓	✓	6

^aPEDro Scale: 1, eligibility criteria and source of participants; 2, random allocation; 3, concealed allocation; 4, baseline comparability; 5, blinded participants; 6, blinded therapists; 7, blind assessors; 8, adequate follow-up; 9, intention-to-treat analysis; 10, between-group comparisons; 11, point estimates and variability.
^bItem 1 does not contribute to the total score.

Studienergebnisse:

Exercise tolerance

- significant improvement in exercise tolerance of 44 m (95% CI, 5.3-82.8; n = 113, 4 studies) for 6-minute walk distance (6MWD) for patients in the PR group compared with the control group

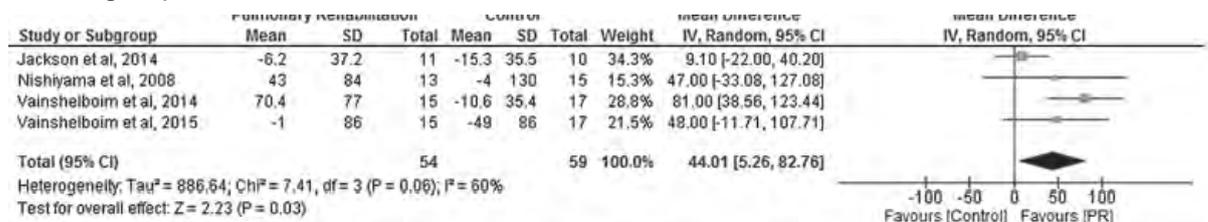


Figure 2. Pulmonary rehabilitation versus control: exercise tolerance. Review Manager (RevMan, version 5.3, The Cochrane Collaboration, 2013).
 Abbreviation: PR, pulmonary rehabilitation.

Quality of life with St George’s Respiratory Questionnaire although Gaunaud et al

- A total of 113 patients were included in these 4 studies.
- In the study by Vainshelboim et al, 21 quality of life showed a between-group difference in 2 dimensions (Symptoms and Impact) and in total score, whereas Gaunaud et al 22 showed a between-group difference in the Symptoms dimension in favor of PR.
- Meta- analyses showed significant improvement in Symptoms score, Impact score, and total score for participants in the PR group compared with the control group (Figure 3).
- A nonsignificant difference in activity score was found for participants in the PR group compared with the control group.

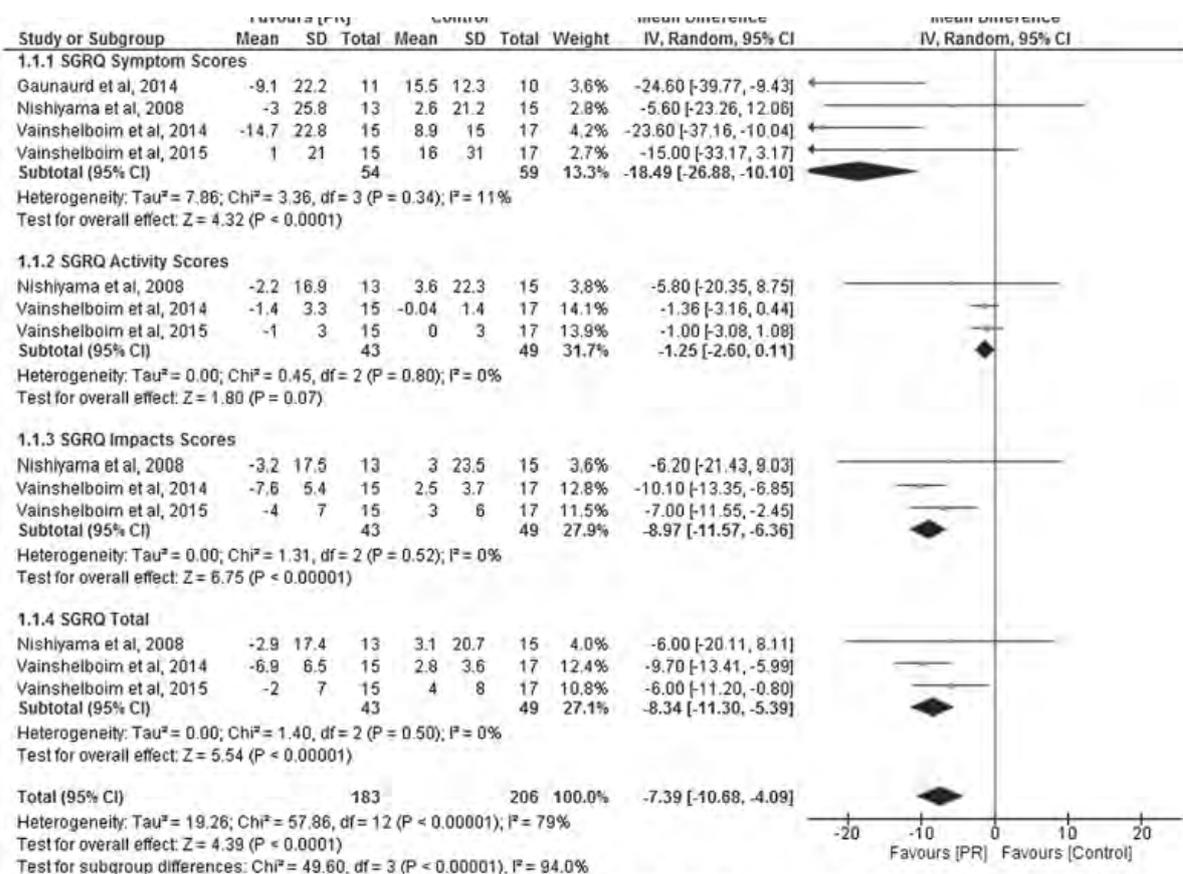


Figure 3. Pulmonary rehabilitation versus control: quality of life. Review Manager (RevMan, version 5.3, The Cochrane Collaboration, 2013). Abbreviations: PR, pulmonary rehabilitation; SGRQ, St George's Respiratory Questionnaire.

19. Vainshelboim B , Oliveira J , Fox BD , Soreck Y , Fruchter O , Kramer MR . Long-term effects of a 12-week exercise training program on clinical outcomes in idiopathic pulmonary fibrosis . *Lung* . 2015 ; 193 : 345-354 .
20. Jackson RM , Gomez-Marín OW , Ramos CF , et al. Exercise limitation in IPF patients: a randomized trial of pulmonary rehabilitation. *Lung* . 2014 ; 192 : 367-376 .
21. Vainshelboim B , Oliveira J , Yehoshua L , et al. Exercise training-based pulmonary rehabilitation program is clinically beneficial for idiopathic pulmonary fibrosis . *Respiration* . 2014 ;88(5) :378-388 .
22. Gaunard IA , Gómez-Marín OW , Ramos CF , et al. Physical activity and quality of life improvements of patients with idiopathic pulmonary fibrosis completing a pulmonary rehabilitation program . *Respir Care* . 2014 ; 59 : 1872-1879 .
23. Nishiyama O , Kondoh Y , Kimura T , et al. Effects of pulmonary rehabilitation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis . *Respirology* 2008 ; 13 : 394-399 .

Anmerkung/Fazit der Autoren

This systematic review with meta-analysis showed that PR is effective in increasing exercise tolerance and quality of life in patients with idiopathic pulmonary fibrosis

Cheng L et al., 2018 [5].

Short- and long-term effects of pulmonary rehabilitation for idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review and meta-analysis

Fragestellung

We performed this systematic review and meta-analysis to investigate the short- and long-term effects of pulmonary rehabilitation in patients with IPF.

Methodik

Population:

- Patients with IPF

Intervention:

- Exercise based pulmonary rehabilitation

Komparator:

- No pulmonary rehabilitation

Endpunkte:

- Exercise capacity and health-related quality of life

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE (through PubMed), Embase and the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) from their inception to 15 March 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias

Heterogenität

I^2 values of less than 25%, 25%–50% or more than 50% indicated low, moderate or high heterogeneity, respectively.¹² A random-effects model was used in the presence of significant heterogeneity

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 4 RCTs (n=142)

Charakteristika der Population:

- The short-term effects of pulmonary rehabilitation were described by all RCTs,^{2,8,15,16} while the long-term effects were described by two RCTs only.^{2,14} The pulmonary rehabilitation programs included outpatient exercise training, home exercise, supplemental oxygen, education and medical care and varied in duration between 9 and 12 weeks.

Qualität der Studien:

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Dowman 2017	+	+	-	+	+	+	+
Jackson 2014	+	?	-	?	+	+	+
Nishiyama 2008	+	?	-	?	+	+	+
Vainshelboim 2017, 2015	+	+	-	-	+	+	+

All of the four studies were randomized and had similar group characteristics at baseline. Two studies did not report on their methods of allocation concealment or^{15,16} blinding of outcome assessment^{15,16} (while outcome assessment was un-blinded in one study).^{8,14} None of the studies blinded their participants because of the nature of the intervention.

Studienergebnisse:

Short-term outcomes

- aggregate analyses of four studies showed that pulmonary rehabilitation significantly enhanced 6-minute walk distance (6-MWD) (4 RCTs, WMD = 38.38, 95% CI = 4.64– 72.12, I₂ = 60.7%; P < 0.05);
- health-related quality of life was assessed using the St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)^{8,16} or IPF-specific SGRQ (SGRQ-I).² The SGRQ/ SGRQ-I total scores were reduced significantly in the pulmonary rehabilitation group, compared to control group (3 RCTs, WMD = -8.40, 95% CI = -11.44 to -5.36, I₂ = 0%; P < 0.00001);

Long-term follow up

- no significant difference between both groups in terms of 6-MWD (2 RCTs, WMD = 17.02, 95% CI = -26.87 to 60.81, I₂ = 36.3%; P = 0.43).
- no significant differences were seen in the SGRQ/SGRQ-I total scores (2 RCTs, WMD = -3.45, 95% CI = -8.55 to 1.64, I₂ = 38.3%; P = 0.088)

8. Vainshelboim B, Kramer MR, Fox BD, et al. Supervised exercise training improves exercise cardiovascular function in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur J Phys Rehabil Med* 2017; 53(2): 209–218.

9. Dowman LM, McDonald CF, Hill CJ, et al. The evidence of benefits of exercise training in interstitial lung disease: randomised controlled trial. *Thorax* 2017; 72(7): 610–619.

14. Vainshelboim B, Oliveira J, Fox BD, et al. Long-term effects of a 12-week exercise training program on clinical outcomes in idiopathic pulmonary fibrosis. *Lung* 2015; 193(3): 345–354.

15. Gaunard IA, Gomez-Marin OW, Ramos CF, et al. Physical activity and quality of life improvements of patients with idiopathic pulmonary fibrosis completing a pulmonary rehabilitation program. *Respir Care* 2014; 59(12): 1872–1879.

16. Nishiyama O, Kondoh Y, Kimura T, et al. Effects of pulmonary rehabilitation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* 2008; 13(3): 394–399.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Our study indicated that pulmonary rehabilitation significantly improved exercise capacity and health-related quality of life in patients with IPF at the end of the intervention (short term). However, it showed no significant impact on these parameters on the long term. The long-term improvement in exercise capacity,

Aravena C et al., 2015 [2,3].

Pirfenidone for Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Systematic Review and Meta- Analysis

Fragestellung

The aim of this study is to assess the efficacy and security of pirfenidone on several clinical (including mortality, acute exacerbations and worsening of IPF) and physiological outcomes in IPF.

Methodik

Population:

- idiopathic pulmonary fibrosis

Intervention:

- Pirfenidone

Komparator:

- Placebo

Endpunkte:

- 1) Change in all cause- mortality 2) Change in IPF related mortality 3) Progression-free Survival (PFS) 4) Decrease in predicted Forced Vital Capacity (FVC) 5) Worsening of Idiopathic pulmonary fibrosis 6) Acute exacerbation 7) Change in Six-Minute Walk Test (6MWT) Distance 8) Adverse Effect (all included adverse events, skin related adverse events and change in aminotransferases)

Recherche/Suchzeitraum:

- Lilacs, Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), clinicaltrials.gov and the Cochrane Controlled Trials Register up to October 30th of 2014

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Heterogenität

- For results showing significant heterogeneity ($I^2 > 50\%$), A random- effects meta-analysis was performed

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 5 RCTs

Charakteristika der Population:

Table 1. Characteristics of included studies in this systematic review.

Trial	Year	N° subjects (intervention/ placebo)	Type of studies	Intervention	Comparison	Primary outcome	GRADE
CAPACITY (PIPF 004)	2011	174/174	Parallel	Pirfenidone 1197 mg/day or pirfenidone 2403 mg/day	Placebo pills	Change from baseline to week 72 in predicted FVC	MODERATE
CAPACITY (PIPF 006)	2011	171/173	Parallel	Pirfenidone 2403 mg/day	Placebo pills	Change from baseline to week 72 in predicted FVC	MODERATE
SP2	2005	72/35	Parallel	Pirfenidone 200 mg TID for 2 days, 400 mg TID for 2 days and 600 mg TID for 3 days	Placebo pills	Change in the lowest spo2 during 6 mwt	LOW
SP3	2010	163/104	Parallel	Pirfenidone in stepwise doses; 1800 mg/day in high dose and 1200 mg/day in low dose	Placebo pills	Change from baseline to week 52 in predicted FVC	LOW
ASCEND	2014	278/277	Parallel	Pirfenidone 2403 mg/day	Placebo pills	Change from baseline to week 52 in predicted FVC	MODERATE

Qualität der Studien:

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
ASCEND 2014	+	+	+	+	+	+	+
PIPF-004	?	+	+	+	+	+	?
PIPF-006	?	+	+	+	+	+	+
SP2 2005	?	+	?	?	?	+	+
SP3 2010	?	+	+	+	+	?	+

Studienergebnisse

Table 2. Summary of finding form Pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis. 1: Non primary outcome from RCTs, 2: High heterogeneity; 6MWT: Six minutes walk test; RCT: Randomized controlled trial; RR: Risk ratio; CI: confidence interval

Outcomes	Anticipate absolute effects (Study population) (95% CI)		Relative Effect	NO of participants	Quality of the evidence (GRADE)
	Risk with placebo	Risk with Pirfenidone			
All cause-mortality	67 per 1000	36 per 1000 (22 to 59)	RR 0.53 (0.32 to 0.88)	1247 (3 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE ¹
Progression free-survival	442 per 1000	372 per 1000 (332 to 416)	RR 0.82 (0.73 to 0.92)	1514 (4 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE ¹
Acute exacerbation	26 per 1000	15 per 1000 (5 to 47)	RR 0.59 (0.19 to 1.84)	374 (2 RCTs)	⊕⊕○○ LOW ^{1,2}
Worsening of IPF	168 per 1000	107 per 1000 (84 to 139)	RR 0.64 (0.50 to 0.83)	1621 (5 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE ¹
Change on 6MWT	417 per 1000	308 per 1000 (267 to 358)	RR 0.74 (0.64 to 0.86)	1236 (3 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ HIGH
Change on aminotransferases	30 per 1000	68 per 1000 (40 to 115)	RR 2.26 (1.33 to 3.83)	1621 (5 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE ¹

Mortality

- Three RCTs (1247 patients) were identified that reported the effect of pirfenidone and mortality (ASCEND 2014; PIPF004 2011 and PIPF006 2011)[11, 15, 22, 23].
- The meta-analysis includes 623 patients in intervention group and 624 in placebo group. Pirfenidone compared to placebo decreased all cause-mortality (RR: 0.53 IC 0.32–0.88, I²: 0%) and IPF related mortality (RR: 0.32, IC 0.14–0.75; I²: 0%) at week 52.
- We rated the quality of evidence as moderate, because this outcome was not of primary interest in the different studies (indirectness).

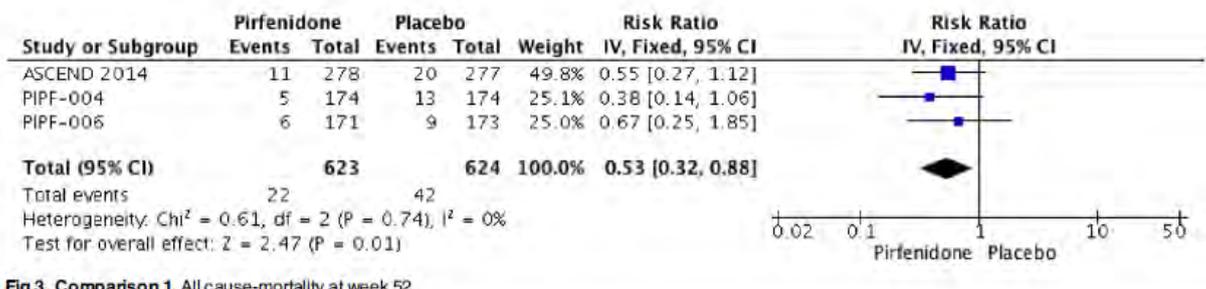


Fig 3. Comparison 1. All cause-mortality at week 52.

doi:10.1371/journal.pone.0136160.g003

Predicted Forced Vital Capacity (FVC)

- Five RCTs (PIPF004, PIPF006, ASCEND, SP3 and SP2) were identified that reported the effect of pirfenidone and FVC or vital capacity (VC). In three RCTs (ASCEND, SP3 and SP2) change of percentage of predicted forced vital capacity >10% were reported.
- The meta-analysis includes 623 patients in intervention group and 624 in placebo group. Pirfenidone decrease the risk of change >10% of FVC with a Risk ratio of 0.63 (IC 0.47–0.85%, I²: 53%) compared to placebo.
- We rated the quality of evidence as Moderate due imprecision.

Adverse events

- Five RCTs (PIPF004, PIPF006, ASCEND, SP3 and SP2) were identified that reported the effect of pirfenidone and adverse events. Pooled data from all studies were evaluated at

the end of each trial. The meta-analysis includes 859 patients in intervention group and 763 in placebo group.

- Pirfenidone is not associated with severe adverse events RR: 1.02 (IC 0.93–1.11, I2: 2%) compared to placebo. But other adverse events such as photosensitivity (RR: 4.92; IC 2.10–11.53, I2: 57%) or change on aminotransferases (RR: 2.26; IC 1.33–3.83, I2: 23%) were more frequent than placebo.
- We rated the quality of evidence as Moderate, because of imprecision between results.

11. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Glassberg MK, et al. (2011) Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet* 377: 1760–1769. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60405-4 PMID: 21571362

15. King TE Jr, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glaspole I, et al. (2014) A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 370: 2083–2092. doi: 10.1056/NEJMoa1402582 PMID: 24836312

22. Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E, Suga M, Abe S, et al. (2005) Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 171: 1040–1047. PMID: 15665326

23. Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, Ogura T, Azuma A, et al. (2010) Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 35: 821–829. doi: 10.1183/09031936.00005209 PMID: 19996196

Anmerkung/Fazit der Autoren

Finally, given the results of this Systematic Review on a poor prognosis disease without previously proven treatment, the associated lower risk and benefits in physiological and clinically relevant outcomes, and considering a future RCT with a mortality primary endpoint is not feasible because the necessary population size, duration and cost. [32] The use of this drug should be highly considered. However, according to our data, this drug does not decrease the risk of acute exacerbation, but more evidence from future RCT is need to improve this outcome.

Ren H et al., 2017 [16].

Efficacy and adverse events of pirfenidone in treating idiopathic pulmonary fibrosis

Fragestellung

To analyze the efficacy and adverse events (AEs) of pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) trials.

Methodik

Population:

- Patients with IPF and aged 40-80 years, with diagnostic criteria conforming to the current guideline1-2

Intervention:

- the dose of pirfenidone ≥ 1800 mg daily.

Komparator:

- others

Endpunkte:

- lowest oxygen saturation in the 6-min exercise test; the change from baseline to week 52 in the percentage of predicted forced vital capacity (FVC), vital capacity, and diffusing capacity for carbon monoxide (DLCO)%; progression-free survival (PFS), AEs (nausea, rash, photosensitivity reaction), and mortality (from any cause, related to IPF)

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, Cochrane Library, and ClinicalTrials.gov were searched for studies published before June 2016 (gemäß Abstrakt) bzw. September 2015 (gemäß Volltext)

Anmerkung: Widersprüchliche Angaben im Abstrakt und Volltext

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane review handbook and Jadad, which assigned a maximum of 2 points for concealment.¹³ Under this system, a maximum score of 7 could be assigned. Studies with a score of ≥ 4 were considered to be high quality studies.

Heterogenität

chi-squared test revealing $p < 0.114$ or an I-squared value measuring $> 50\%$.¹⁵ When the heterogeneity was not significant, a fixed-effects model was used to pool the results

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- five RCTs^{5,8-10,14} enrolled a total of 1568 participants (804 in the pirfenidone group and 764 in the placebo group)

Charakteristika der Population:

Table 1 - Characteristics of included randomized controlled trials.

Study	Location	Phase	Drug (mg/day)	N	Male	Age (year)	MJS
Azuma et al ⁵	Japan	II	1800 placebo	73	62	64.0 ± 7.1	7
				36	33	64.3 ± 7.6	
Noble et al ⁸ (CAPACITY 004)	Multinational	III	2403 placebo	174	118	65.7 ± 8.2	7
				174	128	66.3 ± 7.5	
Noble et al ⁸ (CAPACITY 006)	Multinational	III	2403 placebo	171	123	66.8 ± 7.9	7
				173	124	67.0 ± 7.8	
Taniguchi et al ¹⁰ (SP3)	Japan	III	1800 placebo	108	85	65.4 ± 6.2	7
				104	81	64.7 ± 7.3	
King et al ¹⁶ (ASCEND)	Multinational	III	2403 placebo	278	222	68.4 ± 6.7	7
				277	213	67.8 ± 7.3	

Data are mean ± standard error of the mean, N - Number of pairwise comparisons; MJS - modified Jadad score.

Studienergebnisse:

Change in lung function

- Change in FVC% $\geq 10\%$ predicted In the SP3 study, a significantly smaller decline in FVC (0.09 L versus 0.16 L, $p < 0.0416$) was seen in the high-dose pirfenidone treatment arm compared with placebo but the change in FVC% $> 10\%$ predicted was not reported.⁶
- The CAPACITY 1 and 2 phase III multinational randomized doubleblind placebo trials were performed concurrently.⁸ [...] A significant reduction in decline in FVC was found in the

CAPACITY 1 study between high-dose pirfenidone and placebo arm (8% versus 12.4%, $p=0.001$). Primary endpoint was not met in the CAPACITY 2 study.

- Three trials (CAPACITY 1 and 2 and ASCEND) reported the change in FVC% $\geq 10\%$ predicted. The forest plot showed that the change in FVC was statistically significantly different between the 2 groups favoring pirfenidone over placebo (RR: 0.62; 95% CI: 0.51-0.76, $p<0.01$)

Progression-free survival

- 4 studies^{6,8,16} (Taniguchi 2010; CAPACITY1; CAPACITY 2; ASCEND, 2014) were included in the meta-analysis of PFS. The meta-analysis of the HR of PFS was performed using the fixed-effects model (P for heterogeneity = 0.994, I-squared = 0.00%) and revealed a significant reduction in the risk of progression in patients treated with placebo (HR: 0.93, 95% CI: 0.15–5.68; $P = 0.99$)

Mortality

- Four studies^{5,6,8,16} (CAPACITY 2011(1 and 2); ASCEND, 2014; Taniguchi 2010; Azuma 2005) reported the mortality from any cause. Pooled analysis showed a reduced mortality with pirfenidone, which was statistically not significant (OR: 0.63; 95% CI: 0.36–1.09; $p=0.22$)

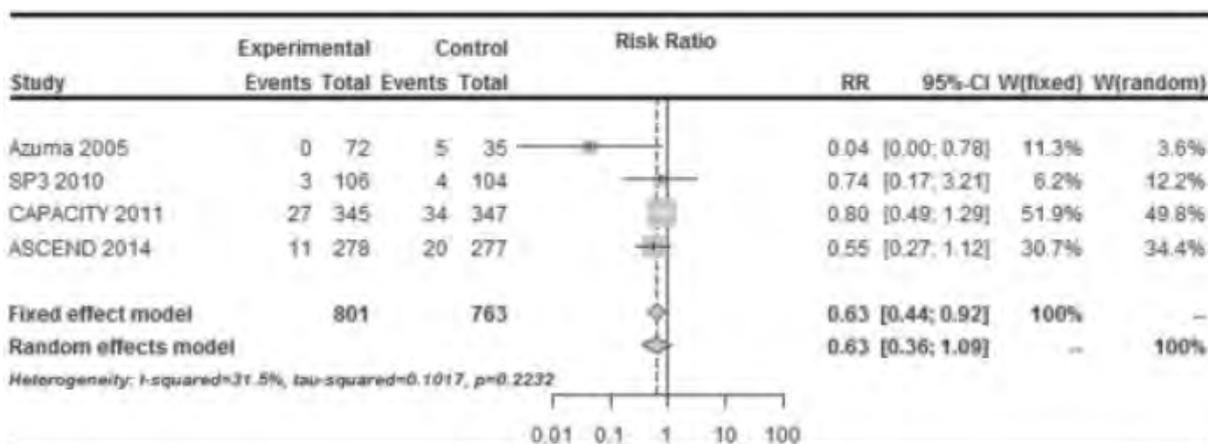


Figure 4 - Forest plot showing comparison of the effect of pirfenidone versus placebo on mortality from any cause and mortality related to Idiopathic pulmonary fibrosis

Anmerkung: Im Volltext wird für den gleichen Zahlenwert als Effektschätzer OR und im Forrest Plot RR für den Endpunkt Mortalität angegeben. Gemeint ist vermutlich das Relative Risiko. Gemäß Volltext wurde IPF-abhängige Mortalität nicht ermittelt.

Adverse events

- Almost all patients in the 5 studies^{5,6,8,16} (Azuma,2005; Taniguchi 2010; ASCEND, 2014;CAPACITY 1 and 2) reported at least one treatment-emergent AE.
- Two trials (Azuma, 2005; ASCEND, 2014) reported AEs. The present metaanalysis showed that the difference between the 2 groups was statistically significant (Figure 5).
- Two trials^{5,16} (Azuma, 2005; ASCEND, 2014) reported the incidence of nausea in the pirfenidone and the placebo arm, pooled analysis showed that the difference between the 2 groups was statistically significant (OR: 3.73; 95% CI: 2.48-5.62; $p=0.75$).

- Three trials (Azuma, 2005; SP3, 2010; CAPACITY 2011) reported that a significant number of patients receiving pirfenidone manifested a photosensitivity reaction. Pooled analysis showed that the difference between 2 groups was statistically significant (OR: 5.29; 95% CI: 1.45-19.30; p=0.004).
- Four trials (SP3, 2010; CAPACITY 1 and 2 2011; ASCEND, 2014) reported the incidence of rash. Pooled analysis showed that the difference between the 2 groups was statistically significant (OR: 2.95; 95% CI: 2.28-3.83; p=0.86).

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, pirfenidone significantly reduced the progression of IPF, as measured by changes in FVC and PFS. The pirfenidone group was associated with a significantly higher rate of AEs (nausea, rash, photosensitivity reaction) compared with placebo, but the treatment was generally safe and the side-effect profile was acceptable. Hence, pirfenidone represents a suitable treatment option for patients with IPF.

Rogliani P et al., 2016 [17].

Pirfenidone, nintedanib and N-acetylcysteine for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review and meta-analysis

Fragestellung

we have carried out a treatment comparison by systematic review and synthesis of the available clinical variables to evaluate the effectiveness and safety of pirfenidone, nintedanib and NAC for IPF treatment vs. placebo, with unbiased analyses that incorporated exclusively the data from high quality RCTs lasting at least 6 months.

Methodik

Population:

- patients suffering from IPF diagnosed by high-resolution computed tomography (HRCT) or biopsy

Intervention:

- oral administration of pirfenidone

Komparator:

- others (placebo)

Endpunkte:

- FVC, FVC >10% or 10% decline in percent predicted, occurrences of IPF exacerbations, safety as serious adverse events (SAE), overall deaths by any causes and by specific respiratory causes, and change from baseline in 6MWD

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed and Google Scholar in order to provide for relevant studies published up to February 29, 2016

Qualitätsbewertung der Studien:

- The Jadad score

Heterogenitätsmaß

- Moderate to high levels of heterogeneity were considered for I²>50% [26]. Meta-analysis: The analysis was performed via a binary random-effects model

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 4 studies (Pirfenidone)

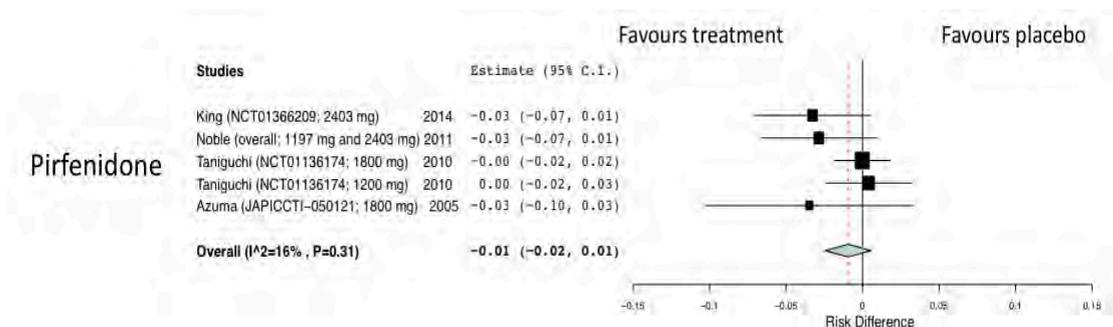
Charakteristika der Population:

Patient demographics, baseline and study characteristics.

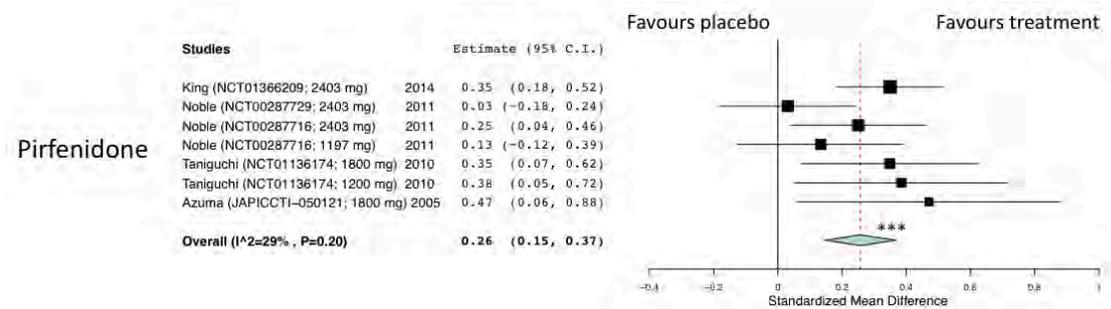
Study and year	ClinicalTrials.gov Identifier	Study characteristics	Duration of study (weeks)	Number of analyzed patients	Drugs (doses)	Administration regimen	Patients characteristics	Age (years)	Male (%)	Current smokers (%)	Time since diagnosis (yr)	FVC or VC (% or L)	6MWD (metres)	Dlco (% or mmol/min/kPa)	Jadad score
Azuma et al, 2005 [34]	NA	A multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial	39	107	Pirfenidone (1800 mg/die; 200 mg)	3 tablets t.i.d. (oral)	PaO ₂ >70 mmHg at rest; SpO ₂ of 90% or less during exertion while breathing air	64.0	86.0	10.0	<1yr 28.0%	81.6%	NA	57.6%	4
Taniguchi et al, 2010 [42]	NA	A multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial	52	267	Pirfenidone (1800 mg/die; 200 mg); (1200 mg/die; 200 mg)	3 tablets t.i.d.(oral); 2 tablets t.i.d. (oral)	Oxygen desaturation of >5% difference between resting SpO ₂ and the lowest SpO ₂ during a 6MET; the lowest SpO ₂ during the 6MET of >85% while breathing air	64.7	82.1	9.2	<1yr 35.6%	2.4 L	NA	52.9%	4
Noble et al, 2011 (CAPACITY 04) [37]	NCT00287716	A multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial	72	435	Pirfenidone (2403 mg/die; 267 mg); (1197 mg/die; 133 mg)	3 tablets t.i.d.(oral); 3 tablets t.i.d. (oral)	FVC of 50% until 90%; Dlco of 35% until 90%; 6MWD of at least 150 m	66.9	71.5	4.2	<1yr 49.4%	75.5%	4	46.8%	4
Noble et al, 2011 (CAPACITY 06) [37]	NCT00287729	A multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial	72	344	Pirfenidone (2403 mg/die; 267 mg)	3 tablets t.i.d.(oral)	FVC of 50% until 90%; Dlco of 35% until 90%; 6MWD of at least 150 m	66.8	72.0	0.0	<1yr 58.0%	74.9%	378.0	47.8%	4
King et al, 2014 (ASCEND) [44]	NCT01366209	A multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial	52	555	Pirfenidone (2403 mg/die; 267 mg)	3 tablets t.i.d. (oral)	FVC of 50% until 90%; Dlco of 30% until 90%; FEV1/FVC of 0.80 or more; 6MWD of 150 m or more	68.4	79.9	NA	1.7	67.8%	415.0	43.7%	4

Studienergebnisse:

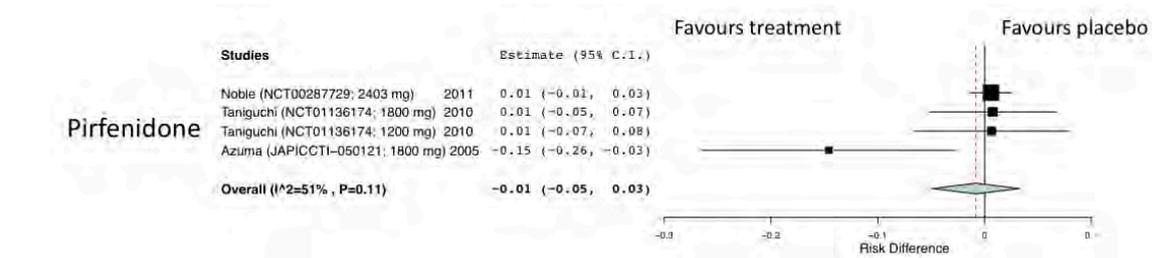
- Forest plot meta-analysis of the impact of pirfenidone on the overall risk difference of **death**, vs. placebo



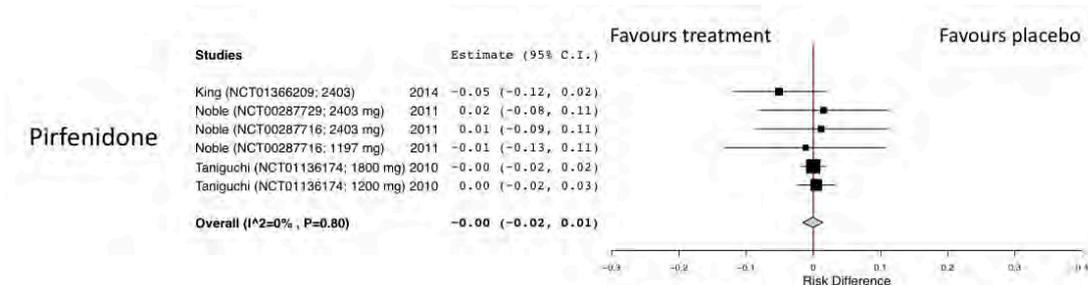
- Forest plot meta-analysis of the impact of pirfenidone on the standardized mean difference of change from baseline in **FVC (%predicted)** vs. placebo



- Forest plot meta-analysis of the impact of pirfenidone on the risk difference of **acute exacerbations**, vs. placebo



- Forest plot meta-analysis of the impact of pirfenidone on the risk difference of **serious adverse events**, vs. placebo



[34] A. Azuma, T. Nukiw a, E. Tsuboi, M. Suga, S. Abe, K. **Nakata, et al.**, **Double-blind**, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients w ith idiopathic pulmonary fibrosis, Am. J. Respir. Crit. Care Med. 171 (2005) 1040e1047.

[37] P.W. Noble, C. Albera, W.Z. Bradford, U. Costabel, M.K. Glassberg, D. Kardatzke, et al., Pirfenidone in patients w ith idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): tw o randomised trials, Lancet 377 (2011) 1760e1769.

[42] H. Taniguchi, M. Ebina, Y. Kondoh, T. Ogura, A. Azuma, M. Suga, et al., Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis, Eur. Respir. J. 35 (2010) 821e829.

[44] T.E. King Jr., W.Z. Bradford, S. Castro-Bernardini, E.A. Fagan, I. Glaspole, M.K. Glassberg, et al., A phase 3 trial of pirfenidone in patients w ith idiopathic pulmonary fibrosis, N. Engl. J. Med. 370 (2014) 2083e2092.

Anmerkung/Fazit der Autoren

The results of this meta-analysis confirm that both pirfenidone and nintedanib reduce the progression of IPF with a similar safety profile, although nintedanib appears to be more effective in reducing the risk of exacerbations and mortality rate. Of course these findings needs to be confirmed by comparative head-to-head RCTs in which adequate outcomes and clinically meaningful endpoints will be identified.

Kommentare zum Review

Es wurden weitere Reviews, bei denen auch Netzwerk-Metaanalysen durchgeführt wurden, identifiziert. In diesen Reviews war der Fokus der Vergleich von u.a Pirfenidon mit nicht-zugelassenen AM. Die Ergebnisse der direkten Vergleiche wurden sowohl in den unten aufgeführten als auch in diesem Review abgebildet, weshalb auf eine erneute Darstellung hier verzichtet wird. Es handelt sich um folgende Reviews:

Canestaro WJ et al. 2016, [4].

Drug Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Systematic Review and Network Meta-Analysis

Fleetwood, K et al. 2017, [7].

Systematic Review and Network Meta-analysis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis Treatments

Loveman E et al. 2015, [11].

Comparing new treatments for idiopathic pulmonary fibrosis – a network meta-analysis

3.4 Leitlinien

Raghu G et al., 2015 [1,15].

Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guidelines: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis

Update from 2011

Leitlinienorganisation/Fragestellung

The purpose of this guideline is to analyze evidence reported since publication of the prior guideline in 2011 and to update the treatment recommendations accordingly.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

This guideline was developed by a multidisciplinary committee that consisted of pulmonologists with recognized IPF expertise, general pulmonologists, a pulmonologist methodologist, an allergist-methodologist, a general internist, a chest radiologist, a pulmonary pathologist, an information scientist, and a patient with IPF, who was recommended for participation by the Coalition for Pulmonary Fibrosis and was not known to any of the committee members.

The committee worked with the Methods Group (MG), which comprised five health research methodologists

All of the eight pulmonologists with recognized IPF expertise were considered to either have major financial or intellectual conflicts based on disclosures or participation in IPF clinical trials/studies. although they were permitted to participate in the discussions of the evidence with the rest of the committee, they were instructed to abstain from discussions related to the evidence to decision framework (described later), formulating and grading recommendations, and voting on recommendations if necessary

Recommendations and their strength were decided by consensus, and only one recommendation required voting because of inability to achieve consensus

Recherche/Suchzeitraum:

- The Ovid platform was used to search MEDLINE, EMBASE, Cochrane Registry of Controlled Trials, Health Technology Assessment, and the Database of Abstracts of Reviews of Effects for May 2010 through May 2014. An update was performed in June 2014.

LoE

Cochrane risk of bias tool

GoR

GRADE

Implications for:	Strong Recommendation	Conditional Recommendation
Patients	Most individuals in this situation would want the recommended course of action, and only a small proportion would not.	The majority of individuals in this situation would want the suggested course of action, but many would not.
Clinicians	Most individuals should receive the intervention. Adherence to this recommendation according to the guideline could be used as a quality criterion or performance indicator. Formal decision aids are not likely to be needed to help individuals make decisions consistent with their values and preferences.	Recognize that different choices will be appropriate for individual patients and that you must help each patient arrive at a management decision consistent with his or her values and preferences. Decision aids may be useful in helping individuals to make decisions consistent with their values and preferences.
Policy makers	The recommendation can be adopted as policy in most situations.	Policy making will require substantial debate and involvement of various stakeholders.

Empfehlungen

Table 2. Comparison of Recommendations in the 2015 and 2011 Idiopathic Pulmonary Fibrosis Guidelines

Agent	2015 Guideline	2011 Guideline
New and revised recommendations		
Anticoagulation (warfarin)	Strong recommendation against use*	Conditional recommendation against use [‡]
Combination prednisone + azathioprine + N-acetylcysteine	Strong recommendation against use [†]	Conditional recommendation against use [†]
Selective endothelin receptor antagonist (ambrisentan)	Strong recommendation against use [†]	Not addressed
Imatinib, a tyrosine kinase inhibitor with one target	Strong recommendation against use*	Not addressed
Nintedanib, a tyrosine kinase inhibitor with multiple targets	Conditional recommendation for use*	Not addressed
Pirfenidone	Conditional recommendation for use*	Conditional recommendation against use [‡]
Dual endothelin receptor antagonists (macitentan, bosentan)	Conditional recommendation against use [†]	Strong recommendation against use*
Phosphodiesterase-5 inhibitor (Sildenafil)	Conditional recommendation against use*	Not addressed
Unchanged recommendations		
Antacid therapy	Conditional recommendation for use [‡]	Conditional recommendation for use [‡]
N-acetylcysteine monotherapy	Conditional recommendation against use [†]	Conditional recommendation against use [†]
Antipulmonary hypertension therapy for idiopathic pulmonary fibrosis-associated pulmonary hypertension	Reassessment of the previous recommendation was deferred	Conditional recommendation against use [‡]
Lung transplantation: single vs. bilateral lung transplantation	Formulation of a recommendation for single vs. bilateral lung transplantation was deferred	Not addressed

*⊕⊕⊕⊕, moderate confidence in effect estimates.

†⊕⊕⊕⊕, low confidence in effect estimates.

‡⊕⊕⊕⊕, very low confidence in effect estimates.

Question 6: Should Patients with IPF Be Treated with Pirfenidone?

We suggest that clinicians use pirfenidone in patients with IPF (conditional recommendation, moderate confidence in estimates of effect).

New evidence that has become available since the prior edition of this guideline has led to a conditional recommendation in favor of treatment.

This recommendation puts a high value on the potential benefit of pirfenidone on patient-important outcomes such as disease progression as measured by rate of FVC decline and mortality and a lower value on potentially significant adverse effects and the cost of treatment. Quality-of-life data were sporadically reported across pirfenidone trials. The adverse effects of pirfenidone treatment fall on a spectrum, and some patients may not be willing to tolerate certain adverse effects even in the setting of treatment benefit, as assessed by measurement of FVC. Shared decisionmaking should be used, and patients starting this treatment must be educated on all potential adverse effects.

Given the different inclusion criteria for the pirfenidone trials, these results cannot necessarily be generalized to patients with IPF with more severe impairment in PFTs or for patients with other significant comorbidities. The evidence does not allow suggestions about the optimal duration of therapy, and it is unknown how long the treatment effect endures with ongoing drug therapy.

The 2011 guideline document reported on two relatively small RCTs that compared pirfenidone with placebo in Japanese patients with IPF who had mild to moderate impairment in PFTs (35, 36). One of these trials (35) was stopped early for potential benefit, as acute exacerbation, a secondary outcome, was found to occur more frequently in the placebo group. The second trial (36) had significant methodological concerns, including a highly selected enrolment and alteration of the primary endpoint midstudy.

The CAPACITY trial reported on two independent study protocols: study 004 included 435 patients randomized to one of three treatment groups (high-dose pirfenidone [2,403 mg/d], low-dose pirfenidone [1,197 mg/d], and placebo), whereas study 006 had 344 patients randomized to only two treatment groups (high-dose pirfenidone [2,403 mg/d] and placebo). We chose to focus on the results of the high-dose pirfenidone group versus those of the placebo group across both studies.

The ASCEND trial (A Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Trial of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis) randomized 555 patients with IPF to either high-dose pirfenidone (2,403 mg/d) or placebo (38). As opposed to the CAPACITY trials, the ASCEND trial had stricter patient selection criteria, such as a FEV1/FVC ratio below 0.8. Of 1,562 screened patients, 1,007 were excluded because of these predefined exclusion criteria. Pooled results from these trials (35–38) suggested improved mortality with pirfenidone (RR, 0.70; 95% CI, 0.47–1.02; moderate confidence). Pirfenidone reduced the rate of FVC decline (standardized mean difference, 0.23; 95% CI, 0.06–0.41; high confidence). This pooled estimate did not include the positive results from one study (38) because of heterogeneity in reporting, which made pooling including this trial impossible. Pooled analysis showed increased rates of photosensitivity (high confidence), fatigue (moderate confidence), stomach discomfort (moderate confidence), and anorexia (high confidence) in patients treated with pirfenidone.

Question: Should patients with IPF be treated with pirfenidone?

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Pirfenidone	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Mortality (follow up: 72 weeks)												
3	Randomized trials	Not serious	Not serious	Not serious	Serious ¹	None	41/804 (5.1%)	59/63 (7.7%)	RR 0.7 (0.47 to 1.02)	73 fewer per 1000 (from 7 more to 41 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Acute exacerbation (follow up: 72 weeks; assessed with worsening PFTs or hospitalization)												
4	Randomized trials	Serious ²	Not serious	Not serious	Serious ³	None	10/526 (1.9%)	14/486 (2.9%)	RR 0.69 (0.2 to 2.42)	9 fewer per 1000 (from 23 fewer to 41 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Disease progression (follow up: 72 weeks; assessed with: change in FVC in liters (higher numbers are better))												
1	Randomized trials	Not serious ⁴	Not serious	Not serious	Not serious	None	521	485		MD 0.23 higher (0.06 higher to 0.41 higher)	○○○○○ HIGH	CRITICAL
Photosensitivity (follow up: 72 weeks)												
4	Randomized trials	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	None	130/526 (24.7%)	30/489 (6.1%)	RR 5.3 (1.46 to 19.24)	264 more per 1000 (from 28 more to 1119 more) ¹	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
Anorexia												
5	Randomized trials	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	None	122/804 (15.2%)	36/766 (4.7%)	RR 2.96 (2.06 to 4.27)	92 more per 1000 (from 50 more to 154 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
Fatigue												
4	Randomized trials	Not serious	Not serious	Serious ⁷	Not serious	None	178/695 (25.6%)	120/659 (18.2%)	RR 1.42 (1 to 2.02)	76 more per 1000 (from 0 fewer to 186 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
Stomach discomfort												
4	Randomized trials	Not serious	Not serious	Serious ⁷	Not serious	None	54/526 (10.3%)	10/489 (2.0%)	RR 4.2 (2.17 to 8.11)	65 more per 1000 (from 24 more to 145 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT

- Confidence interval does not exclude an appreciable benefit or no effect. Relatively wide confidence intervals. Even if at upper limit of CI, one would not tolerate cost/side effects of drug.
- One trial stopped early (Azuma et al.) because of perceived benefit in regards to exacerbations. This trial was not included in the other outcomes and therefore only acute exacerbation was downgraded for risk of bias.
- Only 24 events; confidence interval does not exclude an appreciable benefit or an appreciable harm.
- Data were imputed in studies 004 and 006.

35. Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E, Suga M, Abe S, Nakata K, Taguchi Y, Nagai S, Itoh H, Ohi M, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:1040–1047.

36. Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, Ogura T, Azuma A, Suga M, Taguchi Y, Takahashi H, Nakata K, Sato A, et al.; Pirfenidone Clinical Study Group in Japan. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2010;35:821–829.
37. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Glassberg MK, Kardatzke D, King TE Jr, Lancaster L, Sahn SA, Schwarzberg J, et al.; CAPACITY Study Group. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet* 2011; 377:1760–1769.
38. King TE Jr, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glaspole I, Glassberg MK, Gorina E, Hopkins PM, Kardatzke D, Lancaster L, et al.; ASCEND Study Group. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014;370: 2083–2092.

NICE, 2013 [12].

Diagnosis and management of suspected idiopathic pulmonary fibrosis

+

NICE, 2018 [13].

Pirfenidone for treating idiopathic pulmonary fibrosis: Technology appraisal guidance [TA504]

+

NICE, 2017 [14].

Surveillance report 2017 – Idiopathic pulmonary fibrosis in adults: diagnosis and management (2013) NICE guideline CG163

Leitlinienorganisation/Fragestellung

What are the benefits of pulmonary rehabilitation programmes for patients with confirmed IPF?

Which drug should be initiated first, for how long, and what combination in the treatment of IPF?

What is the clinical and cost effectiveness of pharmacological interventions to manage patients with suspected or confirmed IPF?

What is the optimal timing to consider a patient with IPF for lung transplantation referral?

Methodik

Grundlage der Leitlinie

Review questions were developed in a PICO framework (patient, intervention, comparison and outcome) for intervention reviews, using population, presence or absence of factors under investigation (for example prognostic factors) and outcomes for prognostic reviews.

Members were either required to withdraw completely or for part of the discussion if their declared interest made it appropriate.

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, Embase, Cochrane Library, CINAHL, PsychInfo. All searches were updated on the 1st November 2012.

LoE/GoE

- GRADE

Table 2: Description of quality elements in GRADE for intervention studies

Quality element	Description
Limitations	Limitations in the study design and implementation may bias the estimates of the treatment effect. Major limitations in studies decrease the confidence in the estimate of the effect.
Inconsistency	Inconsistency refers to an unexplained heterogeneity of results.
Indirectness	Indirectness refers to differences in study population, intervention, comparator and outcomes between the available evidence and the review question, or recommendation made.
Imprecision	Results are imprecise when studies include relatively few patients and few events and thus have wide confidence intervals around the estimate of the effect relative to the clinically important threshold.
Publication bias	Publication bias is a systematic underestimate or an overestimate of the underlying beneficial or harmful effect due to the selective publication of studies.

Table 4: Overall quality of outcome evidence in GRADE

Level	Description
High	We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.
Moderate	We are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.
Low	Our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.
Very low	We have very little confidence in the effect estimate. The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

Surveillance report 2017 – Idiopathic pulmonary fibrosis in adults: diagnosis and management (2013) NICE guideline CG163

We identified evidence that supports current recommendations on:

management – pulmonary rehabilitation

management – disease-modifying pharmacological interventions.

We also found new evidence that was not thought to have an impact on current recommendations, including:

management – best supportive care.

We will not update the guideline on idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) at this time.

Empfehlungen

Pulmonary rehabilitation

14. Assess people with idiopathic pulmonary fibrosis for pulmonary rehabilitation at the time of diagnosis. Assessment may include a 6-minute walk test (distance walked and oxygen saturation measured by pulse oximetry) and a quality-of-life assessment.

15. Repeat the assessment for pulmonary rehabilitation for people with idiopathic pulmonary fibrosis at 6-month or 12-month intervals.

16. If appropriate after each assessment, offer pulmonary rehabilitation including exercise and educational components tailored to the needs of people with idiopathic pulmonary fibrosis in general.

Evidence was retrieved from 13 studies (this included 1 Cochrane review which provided data on 2 RCTs, 9 observational studies and 1 abstract). Quality of life outcomes ranged from moderate to very low quality due to small sample size, lack of blinding and no allocation concealment.

The quality and study type of evidence received showed conflicting effects in domain scores for SF36 and SGRQ at certain time points (immediately after training and after long term follow-up of 6 months). Differences in baseline characteristics between patient groups in the trials may explain the conflicting results seen at certain points, as differences in lung function would not have been accounted for. The GDG acknowledged that difference in 'change' scores from baseline showed an overall improvement in health related quality of life domain scores.

Best supportive care

Offer best supportive care to people with idiopathic pulmonary fibrosis from the point of diagnosis. Best supportive care should be tailored to disease severity, rate of progression, and the person's preference, and should include if appropriate:

symptom relief

information and support

ineffective or causing harm

end of life care.

management

This recommendation was partially based on GDG consensus due to the lack of evidence regarding the key components and timing of a best supportive care package for people with IPF. Overall, nine studies were identified for best supportive care which ranged from very low to moderate quality and which covered oxygen management, palliation of cough and breathlessness. The GDG considered that there was uncertainty in the interpretation of the results from these studies due to the risk of bias.

19. If the person is breathless on exertion consider assessment for:

- the causes of breathlessness and degree of hypoxia and
- ambulatory oxygen therapy and long-term oxygen therapy and/or
- pulmonary rehabilitation.

20. If the person is breathless at rest consider:

- assessment for the causes of breathlessness and degree of hypoxia and
- assessment for additional ambulatory oxygen therapy and long-term oxygen therapy and
- the person's psychosocial needs and offering referral to relevant services such as palliative care services and
- pharmacological symptom relief with benzodiazepines and/or opioids.

Two systematic reviews and one RCT were identified for oxygen management. The quality of evidence ranged from moderate to very low quality. The studies showed that oxygen is more effective than air at improving perceived levels of dyspnoea, arterial oxygen saturation, and improved 12 month mortality rates compared with no oxygen therapy. They also showed that oxygen increased 24 month mortality rates, but showed no difference in mortality at three years compared to no oxygen therapy. However, there was uncertainty in the effect.

One study was identified for the palliation of breathlessness. Data was taken from the phase II arm of a pharmacovigilance study, which was investigating the use of morphine for the palliation of breathlessness. Again due to the lack of a direct comparison, the data could not be meta-analysed. The evidence showed that morphine was effective at reducing the perceived levels of breathlessness. However, there was uncertainty in the effect and the study was of very low quality.

11 Pharmacological interventions

There is no conclusive evidence to support the use of any drugs to increase the survival of people with idiopathic pulmonary fibrosis.

28. Do not use any of the drugs below, either alone or in combination, to modify disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis:

- ambrisentan
- azathioprine
- bosentan
- co-trimoxazole
- mycophenolate mofetil
- prednisolone
- sildenafil
- warfarin

29. Advise the person that oral N-acetylcysteine is used for managing idiopathic pulmonary fibrosis, but its benefits are uncertain.

30. If people with idiopathic pulmonary fibrosis are already using prednisolone or azathioprine, discuss the potential risks and benefits of discontinuing, continuing or altering therapy.

31. Manage any comorbidities according to best practice

We searched for randomised control trials and systematic reviews comparing the effectiveness of the pharmacological treatments with placebo or other pharmacological treatments in patients with confirmed IPF.

No studies answered the question 'Which drug should be initiated first, for how long, and in what combination in the treatment of IPF?', but fourteen included studies were used to address the clinical effectiveness of these drugs. In all studies it was unclear what line of therapy patients were undergoing.

No evidence was retrieved for either azathioprine or corticosteroids used as monotherapy in IPF. Both drugs have known adverse effects and after considerable deliberation the GDG considered that both azathioprine and prednisolone were not to be recommended in combination or alone on the basis of their adverse events profile and current concern with their safety when used in triple therapy form. The GDG acknowledged that corticosteroids may have unproven beneficial effects on patient symptoms e.g. cough and high doses may have unproven benefits in people experiencing acute exacerbations of IPF. However the GDG decided that corticosteroids should not be used to modify disease progression in IPF.

Quality of evidence

Evidence quality was downgraded across some of the studies for indirect population as in some instances the populations were exclusively Japanese, high drop-out rate, unclear allocation concealment and unclear blinding.

The Panther trial showed higher mortality, exacerbations and adverse events in the triple therapy group. Most clinical experience lies with a regimen comprising triple therapy of prednisolone, azathioprine and N-acetylcysteine. The quality of evidence was very low due to attrition bias and unclear blinding method, as well as very imprecise outcomes. The GDG considered that both azathioprine and prednisolone were not to be recommended on the basis of their adverse events profile and current concern with their safety when used as in triple therapy form.

The GDG noted that N-acetylcysteine was included in the triple therapy trial, but considered that the evidence for its single use showed some improvement in outcomes and was overall relatively safe when compared to other pharmacological options. The studies measured the effects of inhaled and oral N-acetylcysteine on indirect populations (Japanese populations) and most of the outcomes were of very low quality. The GDG noted that even though this drug is not licensed, the fact that it is relatively safe, and that given that it is frequently prescribed for people with IPF and bought over the counter at low doses, built the case for the GDG to advise patients that it is used in managing IPF, but when non-other exists, but that its benefits remain uncertain.

Lung transplantation

- Refer people with idiopathic pulmonary fibrosis for lung transplantation assessment if they wish to explore lung transplantation and if there are no absolute contraindications. Ask the transplant centre for an initial response within 4 weeks.

This recommendation was based on GDG consensus as no directly relevant studies on the optimal timing to refer a patient with IPF for lung transplantation were retrieved.

Early assessment and referral for lung transplantation could increase the probability of survival; improve symptoms, and quality of life (physical and mental components) post transplantation. It was recognised that a patient's prognosis, the unknown rate of disease progression, risk of acute exacerbation and length of waiting times due to donor organ availability, were all factors to acknowledge when considering whether a patient would benefit from lung transplantation. That the status of a patient with IPF initially deemed suitable for lung transplantation, may change and some patients accepted for transplantation may deteriorate to the point of no longer being actively listed.

As well as considering a patient's prognosis and clinical suitability for lung transplantation, the GDG acknowledged that a patient's social, financial and mental well-being (support from family and carers, and psychosocial support) would have a considerable impact on their eligibility for an invasive procedure. The GDG agreed that a patient should also be assessed on their social and mental capacity for lung transplantation. Complications associated with transplantation may include cellular or humeral rejection, infection, and primary organ dysfunction and airway complications.

Pirfenidone for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis (NICE technology appraisal guidance 282)

Pirfenidone is recommended as an option for treating idiopathic pulmonary fibrosis in adults only if:

- the person has a forced vital capacity (FVC) between 50% and 80% predicted
- treatment is stopped if there is evidence of disease progression (an absolute decline of 10% or more in predicted FVC within any 12-month period).

Clinical effectiveness

The committee was aware that the results of SP3 and the CAPACITY trials were considered during NICE's previous technology appraisal of pirfenidone. It recognised that the new data presented by the company came from ASCEND, RECAP (an open label extension follow-up study of the CAPACITY trials) and observational data for best supportive care (the 'INNOVA' registry).

The committee noted that the inclusion criteria of the trials differed with respect to percent predicted FVC: the CAPACITY trials recruited patients with an FVC above 50% predicted and without an upper limit. ASCEND recruited patients with an FVC between 50% and 90% predicted, and the SP3 trial did not specify the range, but reported an average baseline FVC of 77% predicted. The committee understood that most of the data presented by the company (92% of patients in ASCEND and the CAPACITY trials) came from patients with an FVC up to 90% predicted. The committee concluded that the trial evidence was most generalisable to people with an FVC of up to 90% predicted.

4.7 The committee discussed whether the populations in the pirfenidone trials reflected people with idiopathic pulmonary fibrosis in current NHS practice. It understood that only 25% of patients across ASCEND and the CAPACITY trials had an FVC above 80% predicted, compared with 36% to 41% in UK practice (as a proportion of people with an FVC above 50% predicted; estimates are based on data from the British Thoracic Society idiopathic pulmonary fibrosis registry and comments from the company at the committee meeting). The committee concluded that people with an FVC above 80% predicted were underrepresented in the clinical trials.

4.8 The committee discussed the clinical effectiveness of pirfenidone. It was aware that in NICE's previous technology appraisal for pirfenidone the committee concluded that 'pirfenidone seemed to have a modest but measurable effect on slowing the decline in lung function'. [...] It agreed that pirfenidone reduced disease progression compared with placebo. It also agreed that there was evidence that it may reduce mortality. appraisal. The committee concluded that pirfenidone is effective in people with an FVC between 50% and 90% predicted.

The committee observed that none of the studies were designed to determine the effectiveness of pirfenidone in people with FVC above 80% predicted, or to compare this group with those with an FVC between 50% and 80% predicted. The committee acknowledged the practical difficulties in designing studies to detect differences in outcomes between subgroups. The committee agreed to accept that pirfenidone has the same relative effectiveness in people with an FVC above 80% predicted and in people with an FVC of 80% predicted or less.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 11 of 12, November 2018) am 30.11.2018

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Idiopathic Pulmonary Fibrosis] explode all trees
2	MeSH descriptor: [Idiopathic Interstitial Pneumonias] this term only
3	(idiopathic next (lung or pulmon*) next fibros*):ti,ab,kw
4	IPF:ti,ab,kw
5	(fibrosing alveolitis):ti,ab,kw
6	((idiopathic or usual) next interstitial next pneumon*):ti,ab,kw
7	UIP:ti,ab,kw
8	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7
9	#8 with Cochrane Library publication date from Nov 2013 to present, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 30.11.2018

#	Suchfrage
1	idiopathic pulmonary fibrosis[MeSH Terms]
2	idiopathic interstitial pneumonias[MeSH:noexp]
3	((idiopathic[Title/Abstract] AND (pulmon*[Title/Abstract] OR lung[Title/Abstract])) AND fibros*[Title/Abstract]
4	IPF[Title/Abstract]
5	fibrosing alveolitis[Title/Abstract]
6	(idiopathic[Title/Abstract] OR usual[Title/Abstract]) AND interstitial[Title/Abstract] AND pneumon*[Title/Abstract]
7	UIP[Title/Abstract]
8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7
9	(#8) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp]) OR (((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract]))) OR (((((((HTA[Title/Abstract]) OR technology assessment*[Title/Abstract]) OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract] OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR ((review*[Title/Abstract]) OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract]) AND based[Title/Abstract])))
10	(#9) AND ("2013/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
11	(#10) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
12	(#11) NOT retracted publication[ptyp]

Leitlinien in Medline (PubMed) am 30.11.2018

#	Suchfrage
1	idiopathic pulmonary fibrosis[MeSH Terms]
2	idiopathic interstitial pneumonias[MeSH:noexp]
3	lung diseases, interstitial[MeSH:noexp]
4	((idiopathic[Title/Abstract] AND (pulmon*[Title/Abstract] OR lung[Title/Abstract])) AND fibros*[Title/Abstract]
5	IPF[Title/Abstract]
6	fibrosing alveolitis[Title/Abstract]
7	(idiopathic[Title/Abstract] OR usual[Title/Abstract]) AND interstitial[Title/Abstract] AND pneumon*[Title/Abstract]
8	UIP[Title/Abstract]
9	"Interstitial lung disease"[Title/Abstract] OR ILD[Title/Abstract] OR "diffuse parenchymal lung disease"[Title/Abstract] OR DPLD[Title/Abstract]
10	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9
11	(#10) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[Title])
12	(#11) AND ("2013/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
13	(#12) NOT retracted publication[ptyp]

Referenzen

1. Erratum: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192(5):644.
2. **Aravena C, Labarca G, Venegas C, Arenas A, Rada G.** Correction: Pirfenidone for Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2015;10(10):e0140288.
3. **Aravena C, Labarca G, Venegas C, Arenas A, Rada G.** Pirfenidone for Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2015;10(8):e0136160.
4. **Canestaro WJ, Forrester SH, Raghu G, Ho L, Devine BE.** Drug Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Chest* 2016;149(3):756-766.
5. **Cheng L, Tan B, Yin Y, Wang S, Jia L, Warner G, et al.** Short- and long-term effects of pulmonary rehabilitation for idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rehabil* 2018;32(10):1299-1307.
6. **Dowman L, Hill C, Holland A.** Pulmonary rehabilitation for interstitial lung disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2014(10):CD006322. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD006322.pub3>.
7. **Fleetwood K, McCool R, Glanville J, Edwards SC, Gsteiger S, Daigl M, et al.** Systematic Review and Network Meta-analysis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis Treatments. *J Manag Care Spec Pharm* 2017;23(3-b Suppl):S5-S16.
8. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 3. September 2015 – Nintedanib [online]. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 10.12.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-164/2015-09-03_Geltende-Fassung_Nintedanib_nAWG_D-156.pdf.
9. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 15. März 2012 – Pirfenidon [online]. Berlin (GER): G-BA; 2012. [Zugriff: 10.12.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-17/2012-03-17_Geltende-Fassung_Pirfenidon_D-020.pdf.
10. **Gomes-Neto M, Silva CM, Ezequiel D, Conceicao CS, Saquetto M, Machado AS.** Impact of pulmonary rehabilitation on exercise tolerance and quality of life in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2018;38(5):273-278.
11. **Loveman E, Copley VR, Scott DA, Colquitt JL, Clegg AJ, O'Reilly KM.** Comparing new treatments for idiopathic pulmonary fibrosis – a network meta-analysis. *BMC Pulm Med* 2015;15:37.

12. **National Clinical Guideline Centre.** Diagnosis and management of suspected idiopathic pulmonary fibrosis [online]. 05.2017. London (GBR): National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2013. [Zugriff: 03.12.2018]. (Clinical guideline; Band CG163). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg163/evidence/full-guideline-pdf-190086877>.
13. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Pirfenidone for treating idiopathic pulmonary fibrosis [online]. London (GBR): NICE; 2018. [Zugriff: 10.12.2018]. (NICE technology appraisal guidance; Band 504). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta504/resources/pirfenidone-for-treating-idiopathic-pulmonary-fibrosis-pdf-82606719541957>.
14. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Surveillance report 2017 – Idiopathic pulmonary fibrosis in adults: diagnosis and management (2013) NICE guideline CG163 [online]. London (GBR): NICE; 2017. [Zugriff: 03.12.2018]. (Surveillance report). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg163/resources/surveillance-report-2017-idiopathic-pulmonary-fibrosis-in-adults-diagnosis-and-management-2013-nice-guideline-cg163-pdf-5799252108229>.
15. **Raghu G, Rochweg B, Zhang Y, Garcia CA, Azuma A, Behr J, et al.** An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192(2):e3-19.
16. **Ren H, Wang K, Yang H, Gao L.** Efficacy and adverse events of pirfenidone in treating idiopathic pulmonary fibrosis. *Saudi Med J* 2017;38(9):889-894.
17. **Rogliani P, Calzetta L, Cavalli F, Matera MG, Cazzola M.** Pirfenidone, nintedanib and N-acetylcysteine for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *Pulm Pharmacol Ther* 2016;40:95-103.