

Tragende Gründe



zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Nintedanib (neues Anwendungsgebiet: andere chronische progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankungen (PF-ILDs))

Vom 4. Februar 2021

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
	2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
	2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Nintedanib (Ofev) gemäß Fachinformation.....	3
	2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
	2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	5
	2.1.4 Kurzfassung der Bewertung.....	10
	2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	11
	2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	11
	2.4 Therapiekosten	11
3.	Bürokratiekosten	13
4.	Verfahrensablauf	14

1. Rechtsgrundlage

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

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

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

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

Bereits innerhalb des zuvor zugelassenen Anwendungsgebietes überstieg der Umsatz von Nintedanib mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer einen Betrag von 50 Millionen Euro, sodass für Nintedanib Nachweise nach § 5 Absatz 1 bis 6 der Verfo zu übermitteln sind und darin der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen ist.

Am 25. Mai 2020 wurde zudem die Orphan Designation von Ofev® aus dem Gemeinschaftsregister für Arzneimittel für seltene Leiden zurückgenommen. Damit erlosch der Status als Orphan-Drug.

Am 13. Juli 2020 hat Ofev die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 6. August 2020, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (Verfo) des G-BA zum Wirkstoff Nintedanib mit dem neuen Anwendungsgebiet (andere chronische progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankungen) eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 16. November 2020 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Nintedanib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen 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 Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Nintedanib nicht abgestellt.

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Nintedanib (Ofev) gemäß Fachinformation

Ofev wird außerdem angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung anderer chronischer progredient fibrosierender interstitieller Lungenerkrankungen (ILDs).

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 04.02.2021):

Ofev wird außerdem angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung anderer chronischer progredient fibrosierender interstitieller Lungenerkrankungen (ILDs) *[ausgenommen idiopathische Lungenfibrose (IPF) und interstitielle Lungenerkrankung mit systemischer Sklerose (SSc-ILD)]*.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene Patienten mit anderen chronischen progredient fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen (ILDs)

- 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

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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 von anderen chronischen progredient fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen (ausgenommen der idiopathischen Lungenfibrose (IPF) und der interstitiellen Lungenerkrankung mit systemischer Sklerose (SSc-ILD)) sind folgende Arzneimittel zugelassen: Methylprednisolon, Prednisolon, Prednison.

zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommen in der Behandlung von chronischen progredient fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen 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 chronischen progredient fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen grundsätzlich als Therapieoption in Betracht. Vor dem Hintergrund, dass es sich bei chronischen progredient fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen 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 Nintedanib wurde für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose mit Beschluss vom 17.10.2019 ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen bestimmt.

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. Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt. Für erwachsene Patienten mit anderen chronischen progredient fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen stehen die oben genannten medikamentösen und nicht-medikamentösen

Therapieoptionen zur Verfügung. In der vorliegenden Evidenz werden symptomatische Therapien der chronischen progredient fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen zur Unterstützung der Atemfunktion, z. B. durch Physikalische Therapie empfohlen. Bei anderen chronischen progredient fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen erfolgt die Behandlung patientenindividuell zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität im Sinne von Best-Supportive-Care (BSC).

In der klinischen Praxis werden zur Behandlung von Patienten mit chronischer PF-ILD, zusätzlich zur Behandlung im Sinne einer BSC, immunmodulatorische Wirkstoffe als mögliche Therapieoptionen eingesetzt. Immunmodulatorische Wirkstoffe sind für das vorliegende Anwendungsgebiet nicht spezifisch zugelassen, können jedoch ggf. zur Behandlung im Rahmen einer Grunderkrankung wie z.B. der rheumatoiden Arthritis angezeigt sein. Soweit diese immunmodulatorischen Wirkstoffe für die PF-ILD eingesetzt werden, besteht somit eine Diskrepanz zwischen den in der Indikation zugelassenen und in der Versorgung verwendeten Arzneimitteln. Der Anteil der eingesetzten immunmodulatorischen Therapien in der klinischen Praxis ist in der vorliegenden Indikation aufgrund der fehlenden Zulassung in Deutschland eher gering. Nach Überprüfung der vorliegenden Evidenz lassen sich keine generellen Empfehlungen für die Behandlung der chronischen PF-ILD selbst durch immunmodulatorische Wirkstoffe ableiten.

Insgesamt hält es der G-BA daher für sachgerecht, von der Berücksichtigung der immunmodulatorischen Wirkstoffe bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzusehen.

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:

Erwachsene Patienten mit anderen chronischen progredient fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen (ILDs)

Hinweis für einen geringen Zusatznutzen

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Nintedanib zur Behandlung erwachsener Patienten mit anderen chronischen progredient fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen (PF-ILDs) wurde die zulassungsbegründende RCT INBUILD herangezogen.

Bei der Studie INBUILD handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelt verblindete Phase-III-Studie. In der Studie INBUILD wurden insgesamt 663 Patienten im Verhältnis 1:1 auf den Interventionsarm (Nintedanib + Best-Supportive-Care (BSC); N=332) oder den Vergleichsarm (Placebo + BSC; N=331) randomisiert.

In die Studie INBUILD wurden Patienten mit chronischer PF-ILD eingeschlossen, die definiert war durch Merkmale einer diffus fibrosierenden Lungenerkrankung in > 10% des Lungenvolumens diagnostiziert mittels hochauflösender Computer-Tomografie (HRCT). Die eingeschlossenen Patienten mussten innerhalb von 24 Monaten vor dem Screening trotz einer patientenindividuellen Therapie, eine Verschlechterung der Lungenfunktion und respiratorischen Symptome oder ein Fortschreiten fibrotischer Veränderungen der Lunge in bildgebenden Verfahren aufzeigen. Diese Kriterien waren definiert durch eine Abnahme der forcierten Vitalkapazität (FVC) von $\geq 10\%$ des Sollwertes, bzw. eine FVC-Abnahme von $\geq 5\%$ bis $< 10\%$ des Sollwertes in Kombination mit einer Zunahme der respiratorischen

Symptome, bzw. eine FVC-Abnahme von $\geq 5\%$ bis $< 10\%$ des Sollwertes in Kombination mit einer Zunahme der fibrotischen Veränderungen in den bildgebenden Verfahren des Thorax, bzw. eine Zunahme der respiratorischen Symptome sowie der fibrotischen Veränderungen in den bildgebenden Verfahren des Thorax. Weitere Einschlusskriterien waren eine Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität (DLCO) von 30 bis 80 % des Sollwertes und eine FVC von $\geq 45\%$ des Sollwertes.

Nintedanib ist zur Behandlung anderer chronischer progredient fibrosierender interstitieller Lungenerkrankungen (PF-ILDs) zugelassen. Die PF-ILD umfasst unterschiedliche Grunderkrankungen, deren Gemeinsamkeit das Auftreten einer ILD mit einem progredient fibrosierenden Phänotyp ist. Davon umfasst ist grundsätzlich eine hohe Anzahl von ILDs als Grunderkrankung. Die Studienpopulation der Studie INBUILD umfasst nur einen Teil von möglichen Grunderkrankungen der PF-ILD (z.B. allergische Alveolitis, autoimmun-assoziierte ILD, idiopathische nicht spezifische interstitielle Pneumonie, nicht klassifizierbare idiopathische interstitielle Pneumonie).

Nicht alle Formen von ILD mit progressivem Verlauf sind in der Studie INBUILD ausreichend repräsentiert. Es ist unklar, ob bestimmte Grunderkrankungen z.B. die Sarkoidose und Patienten mit Expositions-assoziierten Lungenerkrankungen in ausreichendem Maße abgebildet sind.

Patienten mit der Diagnose Idiopathische Lungenfibrose (IPF) wurden von der Studie ausgeschlossen. Patienten, die mit bestimmten immunmodulatorischen Arzneimitteln behandelt wurden (Azathioprin, Ciclosporin, Tacrolimus, Rituximab, Cyclophosphamid, Mycophenolat-Mofetil, orale Kortikosteroide einer Dosis über $>20\text{mg/d}$) wurden nicht in die Studie eingeschlossen.

Aus den vorgelegten Daten im Dossier geht hervor, dass die Patienten der Studie INBUILD zum Studieneinschluss und im Studienverlauf eine adäquate medikamentöse symptomatische Therapie im Sinne von Best-Supportive-Care erhielten.

Die Behandlung mit Nintedanib erfolgte in der Studie INBUILD gemäß Fachinformation mit der 2-mal täglichen 150 mg Dosierung.

Die Behandlungsdauer der Patienten der Studie INBUILD beträgt 52 Wochen. Nach Erreichen der 52 Wochen verblieben die Patienten verblindet in der Studie und wurden weiter behandelt, bis der letzte randomisierte Studienteilnehmer die Behandlung von 52 Wochen beendet hatte.

Primärer Endpunkt war in der Studie INBUILD die jährliche Abnahme der forcierten Vitalkapazität (FVC). Darüber hinaus wurden in der Studie INBUILD Endpunkte der Kategorie Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer legte für alle patientenrelevanten Endpunkte der Studie INBUILD Auswertungen zu Woche 52 sowie zur Gesamtstudiendauer (=Studienende) vor.

Der längere Beobachtungszeitraum wird unter Berücksichtigung der vorliegenden chronischen Erkrankung als sinnvoll erachtet. Für Auswertungen zu Endpunkten der Kategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen werden daher jeweils die Daten zur Gesamtstudiendauer berücksichtigt. Für die Auswertungen der patientenberichteten Endpunkte (PROs) werden die 52-Wochen Daten herangezogen, da für die Analysen über die Gesamtstudiendauer zu individuellen Zeitpunkten eine eingeschränkte Validität vorliegt.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich in der Studie INBUILD kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. 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 der Studie INBUILD als primärer Endpunkt zu Woche 52 erhoben.

Für den Endpunkt jährliche FVC-Abnahme [ml] zeigte sich in der Studie INBUILD ein statistisch signifikanter Vorteil von Nintedanib + BSC gegenüber Placebo + BSC.

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.

Akute Exazerbationen oder Tod

Akute Exazerbationen stellen einen klinisch relevanten Endpunkt dar und sind als patientenrelevant anzusehen.

In der Studie INBUILD wurden sowohl der kombinierte Endpunkt akute Exazerbationen oder Tod als auch akute Exazerbationen als separater Endpunkt ausgewertet. Für die Nutzenbewertung wird der kombinierte Endpunkt herangezogen, da die beiden Komponenten Exazerbation oder Tod im vorliegenden Fall als hinreichend ähnlich bezüglich ihres Schweregrades angesehen werden.

Für den kombinierten Endpunkt akute Exazerbation oder Tod wurde zum Studienende ein statistisch signifikanter Vorteil von Nintedanib + BSC gegenüber Placebo + BSC festgestellt.

Symptomatik (King`s Brief Interstitial Lung Disease (K-BILD))

K-BILD ist ein Patient-Reported Outcome Instrument, das zur Bewertung des Gesundheitszustandes speziell bei ILD entwickelt worden ist und aus 15 Items besteht, die sich über drei Domänen (Luftnot und Aktivität, psychologische Aspekte und thorakale Beschwerden) verteilen.

Für den Endpunkt Symptomatik, erhoben mittels K-BILD-Gesamtscore, zeigte sich in der Studie INBUILD kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Die Selbsteinschätzung des allgemeinen Gesundheitszustandes der Patienten wurde in der Studie INBUILD mittels der visuellen Analogskala (VAS) des Fragebogens EQ-5D als Veränderung zu Woche 52 gegenüber Studienbeginn erfasst.

Für den Endpunkt EQ-5D VAS zur Erfassung des Gesundheitszustands zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Lebensqualität

Die Lebensqualität der erwachsenen Patienten mit einer chronischen PF-ILD wurde in der Studie INBUILD mit Hilfe der Instrumente Living with Pulmonary Fibrosis (L-PF) und Pulmonary Fibrosis Impact on Quality of Life Scale (PF-IQOLS) erfasst.

Pulmonary Fibrosis Impact on Quality of Life Scale (PF-IQOLS)

Der PF-IQOLS ist ein generischer Fragebogen, der die negativen Auswirkungen von Erkrankungen und deren Behandlung auf die Lebensqualität bei chronischen Erkrankungen erfassen kann. Der PF-IQOLS leitet sich von der Flanagan's Quality of Life Scale (QOLS) ab und umfasst dieselben 16 Dimensionen. Für das Anwendungsgebiet Asthma wurde die QOLS erstmalig angepasst und validiert (A-IQOLS). Jede Dimension wird von der Patientin bzw. dem Patienten auf einer 5-Punkte-Likert-Skala eingeschätzt. Der PF-IQOLS Summenscore berechnet sich aus dem Mittelwert über die einzelnen Dimensionen.

Dieser Fragebogen kann aufgrund fehlender Informationen hinsichtlich seiner Validität derzeit nicht abschließend beurteilt werden.

Living with Pulmonary Fibrosis (L-PF)

Der L-PF-Fragebogen leitet sich aus den für L-IPF ab, welcher für Patienten mit IPF entwickelt wurde und wiederum eine Weiterentwicklung des Fragebogens A Tool to Assess Quality of Life in IPF (ATAQ-IPF) darstellt. Der L-PF umfasst 44 Items und unterteilt sich in die Module Symptomatik (23 Items) und Impact (21 Items). Im Symptomatik-Modul werden sowohl körperliche Tätigkeit sowie deren Vermeidung innerhalb der letzten 24 Stunden abgebildet. Aus dem Symptomatik-Modul lassen sich Scores zu Dyspnoe, Husten und Fatigue berechnen. Das Impact-Modul liefert hingegen nur einen Score. Aus diesen einzelnen Scores wird der Gesamtscore gebildet, welcher Werte zwischen 0 und 100 annimmt, wobei ein höherer Wert einer stärkeren Beeinträchtigung entspricht.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen basieren auf der 44 Items umfassenden Version 1.0 des Fragebogens L-PF. Dieser Fragebogen wird als nicht ausreichend validiert angesehen.

Zudem liegen die seitens des pharmazeutischen Unternehmers im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Auswertungen zu den verschiedenen Responsekriterien unvollständig vor. Zur Responseschwelle 15 % der Skalenspannweite fehlen Auswertungen zum Score Fatigue als Subscore des Symptomatik-Moduls. Insgesamt sind die Auswertungen zum L-PF daher für die vorliegende Bewertung nicht verwertbar.

Nebenwirkungen

Für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) zeigte sich in der Studie INBUILD kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Nintedanib + BSC und Placebo + BSC.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs wurde in der Studie INBUILD ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Nintedanib + BSC gegenüber von Placebo + BSC festgestellt, der maßgeblich durch Diarrhöen bedingt wurde. Mit Ausnahme der Diarrhöen liegen keine Informationen zum Schweregrad der UEs, die zum Therapieabbruch geführt haben, vor.

Bei den spezifischen UEs wurde in der Studie INBUILD für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Systemorganklasse (SOC)) ein statistisch signifikanter Nachteil von Nintedanib + BSC gegenüber Placebo + BSC festgestellt. Dieser Effekt wird maßgeblich durch den in dieser SOC enthaltenen PT (Preferred Term) Diarrhö bedingt, für den ebenfalls ein statistisch signifikanter Nachteil von Nintedanib + BSC gegenüber Placebo + BSC festgestellt wurde.

Zudem zeigte sich ein statistisch signifikanter Nachteil für den in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen enthaltenen PT Appetit vermindert. Für den Endpunkt Appetit vermindert zeigte sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter. Für Patienten ≥ 65 lag

kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor. Für Patienten < 65 ergab sich ein statistisch signifikanter Nachteil von Nintedanib gegenüber BSC.

Für den Endpunkt Leber- und Gallenerkrankungen (SOC) wurde in der Studie INBUILD ein statistisch signifikanter Nachteil von Nintedanib + BSC gegenüber Placebo + BSC festgestellt.

Die UEs im SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts sowie im PT Appetit vermindert waren jeweils zum überwiegenden Teil nicht schwerwiegend. Die UEs im PT Diarrhö (CTCAE ≥ 3) und im SOC Leber- und Gallenerkrankungen werden hingegen als schwerwiegende Nebenwirkungen eingestuft.

In der Kategorie Nebenwirkungen ergeben sich insgesamt negative Effekte für Nintedanib gegenüber BSC.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Nintedanib zur Behandlung erwachsener Patienten mit anderen chronischen progredient fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen (PF-ILDs), wurde die randomisierte, kontrollierte, doppelt verblindete Phase-III-Studie INBUILD vorgelegt. Aus der Studie INBUILD ergeben sich Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität sowie zu Nebenwirkungen.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich in der Studie INBUILD kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Kategorie Morbidität wurde für den kombinierten Endpunkt akute Exazerbation oder Tod ein statistisch signifikanter Vorteil von Nintedanib + BSC gegenüber Placebo + BSC festgestellt.

Für den Endpunkt Symptomatik, erhoben mittels K-BILD-Gesamtscore, zeigte sich in der Studie INBUILD kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für den Endpunkt EQ-5D VAS zur Erfassung des Gesundheitszustands zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Kategorie Lebensqualität wurden keine verwertbaren Daten vorgelegt.

In der Kategorie Nebenwirkungen zeigte sich für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) in der Studie INBUILD kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Nintedanib + BSC und Placebo + BSC.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs wurde in der Studie INBUILD ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Nintedanib + BSC gegenüber von Placebo + BSC festgestellt, der maßgeblich durch Diarrhöen bedingt wurde.

Bei den spezifischen UEs wurde in der Studie INBUILD für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Systemorganklasse (SOC)) ein statistisch signifikanter Nachteil von Nintedanib + BSC gegenüber Placebo + BSC festgestellt. Dieser Effekt wird maßgeblich durch den in dieser SOC enthaltenen PT (Preferred Term) Diarrhö bedingt, für den ebenfalls ein statistisch signifikanter Nachteil von Nintedanib + BSC gegenüber Placebo + BSC festgestellt wurde.

Zudem zeigte sich ein statistisch signifikanter Nachteil für den in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen enthaltenen PT Appetit vermindert. Für den Endpunkt Appetit vermindert zeigte sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter. Für Patienten ≥ 65 lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor. Für Patienten < 65 ergab sich ein statistisch signifikanter Nachteil von Nintedanib gegenüber BSC.

Für den Endpunkt Leber- und Gallenerkrankungen (SOC) wurde in der Studie INBUILD ein statistisch signifikanter Nachteil von Nintedanib + BSC gegenüber Placebo + BSC festgestellt.

In der Kategorie Nebenwirkungen ergeben sich insgesamt negative Effekte für Nintedanib gegenüber BSC.

Unter Abwägung der vorliegenden Daten kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass ein geringer Zusatznutzen von Nintedanib gegenüber BSC für die Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer PF-ILD vorliegt.

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 chronischer PF-ILD, für die Behandlung mit Nintedanib einen geringen Zusatznutzen fest.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die Bewertung des Zusatznutzens von Nintedanib zur Behandlung anderer chronischer progredient fibrosierender interstitieller Lungenerkrankungen (ILDs) erfolgt auf Basis der RCT INBUILD. Das Verzerrungspotenzial wird für die vorgelegte Studie INBUILD auf Studienebene als niedrig eingestuft. Ebenso wird das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse für alle in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkte als niedrig eingestuft.

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

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Nintedanib (Ofev®). Die Orphan Designation von Ofev® aus dem Gemeinschafts-register für Arzneimittel für seltene Leiden wurde zurückgenommen. Zudem hat Ofev® die 50 Mio. Euro Umsatzgrenze überschritten.

Nintedanib wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung anderer chronischer progredient fibrosierender interstitieller Lungenerkrankungen (PF-ILDs). Der vorliegende Beschluss bezieht auf die Behandlung erwachsener Patienten mit anderen chronischen PF-ILDs *[ausgenommen idiopathische Lungenfibrose (IPF) und interstitielle Lungenerkrankung mit systemischer Sklerose (SSc-ILD)]*.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Best-Supportive-Care bestimmt.

Für die Nutzenbewertung von Nintedanib zur Behandlung erwachsener Patienten mit anderen chronischen PF-ILDs, wurde die randomisierte, kontrollierte, doppelt verblindete Phase-III-Studie INBUILD vorgelegt. Aus der Studie INBUILD ergeben sich Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität sowie zu Nebenwirkungen.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich in der Studie INBUILD kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Kategorie Morbidität wurde für den kombinierten Endpunkt akute Exazerbation oder Tod ein statistisch signifikanter Vorteil von Nintedanib + BSC gegenüber Placebo + BSC festgestellt.

Für den Endpunkt Symptomatik, erhoben mittels K-BILD-Gesamtscore, zeigte sich in der Studie INBUILD kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für den Endpunkt EQ-5D VAS zur Erfassung des Gesundheitszustands zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Kategorie Lebensqualität wurden keine verwertbaren Daten vorgelegt.

In der Kategorie Nebenwirkungen zeigte sich für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) in der Studie INBUILD kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Nintedanib + BSC und Placebo + BSC.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs wurde in der Studie INBUILD ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Nintedanib + BSC gegenüber von Placebo + BSC festgestellt, der maßgeblich durch Diarrhöen bedingt wurde.

Im Detail zeigten sich negative Effekte von Nintedanib + BSC gegenüber Placebo + BSC bei den spezifischen UEs.

In der Kategorie Nebenwirkungen ergeben sich insgesamt negative Effekte für Nintedanib gegenüber BSC.

Unter Abwägung der vorliegenden Daten kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass ein geringer Zusatznutzen von Nintedanib gegenüber BSC für die Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer PF-ILD vorliegt.

In der Gesamtschau wird für Nintedanib zur Behandlung anderer chronischer progredient fibrosierender interstitieller Lungenerkrankungen ein Hinweis für einen geringen 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 4.457-11.416 GKV-versicherter Patienten in der Zielpopulation aus. Insgesamt ist die vom pharmazeutischen Unternehmer angegebene Spanne mit erheblichen Unsicherheiten verbunden. Dies liegt darin begründet, dass die der Schätzung im Dossier zugrunde gelegte Prävalenzangabe für ILDs nur sehr eingeschränkt für die Herleitung der Zielpopulation geeignet ist, da diese gemäß der IQWiG Nutzenbewertung verschiedene Kriterien einer Prävalenz nicht erfüllt (u. a. sind inzidente Patientinnen und Patienten nicht beinhaltet und verstorbene mit umfasst. Darüber hinaus wurden einige Diagnosen nicht berücksichtigt, die mit einer ILD einhergehen können).

Die hier genannte Spanne wird aufgrund der begrenzten Datenlage trotz der Unsicherheiten abgebildet.

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: 16. Dezember 2020):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Nintedanib soll nur durch in der Therapie von Patienten mit chronischen progredient fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen erfahrene Fachärzte erfolgen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Januar 2021).

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Ist die Therapiedauer nicht begrenzt, bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von

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

Behandlungsdauer:

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

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
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich			

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behand- lungstag	Behand- lungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurch- schnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Nintedanib	150 mg	300 mg	2 x 150 mg	365	730 x 150 mg
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten

wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Nintedanib 150 mg	60 WKA	3.264,00 €	1,77 €	0,00 €	3.262,23 €
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				
Abkürzungen: WKA = Weichkapseln					

Stand Lauer-Taxe: 15. Januar 2021

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 21. Juni 2016 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 28. Juli 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu festgelegt.

Am 6. August 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Nintedanib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 7. August 2020 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Nintedanib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 12. November 2020 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 16. November 2020 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 7. Dezember 2020.

Die mündliche Anhörung fand am 21. Dezember 2020 statt.

Mit Schreiben vom 22. Dezember 2020 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 22. Januar 2021 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 26. Januar 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 4. Februar 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	21. Juni 2016	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	28. Juli 2020	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	16. Dezember 2020	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	21. Dezember 2020	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	5. Januar 2021 19. Januar 2021	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	26. Januar 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	4. Februar 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 4. Februar 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken