



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

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

Nintedanib

Vom 4. Februar 2021

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss.....	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekosten	16
4.	Verfahrensablauf	16
5.	Beschluss	18
6.	Anhang.....	26
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger	26
B.	Bewertungsverfahren	31
1.	Bewertungsgrundlagen.....	31
2.	Bewertungsentscheidung	31
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	31
2.2	Nutzenbewertung	31
2.2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	31
2.2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	31
2.2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	31
2.2.4	Therapiekosten.....	31
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	32
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	33
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	37
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	38
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	38
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	39
5.1	Stellungnahme: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	39

5.2	Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie	77
5.3	Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.....	88
5.4	Stellungnahme: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	105
5.5	Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	113
D.	Anlagen	128
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	128
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	154

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 (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 24. September 2019 hat der pharmazeutische Unternehmer einen Antrag auf Verlegung des Zeitpunktes für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens für Nintedanib in dem Anwendungsgebiet interstitielle Lungenerkrankung bei Erwachsenen mit systemischer Sklerose (SSc-ILD) nach § 35a Abs. 5b SGB V gestellt. In seiner Sitzung am 07. November 2019 hat der G-BA dem Antrag auf Verlegung des maßgeblichen Zeitpunktes gemäß § 35a Abs. 5b SGB V stattgegeben. Die Nutzenbewertung von Nintedanib in dem Anwendungsgebiet interstitielle Lungenerkrankung bei Erwachsenen mit SSc-ILD beginnt zeitgleich mit der Nutzenbewertung von Nintedanib in dem Anwendungsgebiet bei Erwachsenen zur Behandlung anderer chronischer progredient fibrosierender interstitieller Lungenerkrankungen

(ILDs), spätestens innerhalb von vier Wochen nach Zulassung des Anwendungsgebietes bei Erwachsenen zur Behandlung anderer chronischer progredient fibrosierender interstitieller Lungenerkrankungen (ILDs) gemäß 5. Kapitel § 8 Nr. 2 VerfO, spätestens sechs Monate nach dem ersten maßgeblichen Zeitpunkt (4 Wochen nach Zulassung des Anwendungsgebietes interstitielle Lungenerkrankung bei Erwachsenen mit SSc-ILD).

Am 17. April 2020 hat Nintedanib die Zulassungserweiterung für das Anwendungsgebiet interstitielle Lungenerkrankung bei Erwachsenen mit SSc-ILD erhalten. Die Zulassungserweiterung für das Anwendungsgebiet andere chronische progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankungen erfolgte am 13. Juli 2020. Beide Zulassungserweiterungen werden 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.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 6. August 2020 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 interstitielle Lungenerkrankung bei Erwachsenen mit SSc-ILD 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 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 angewendet zur Behandlung einer interstitiellen Lungenerkrankung bei Erwachsenen mit systemischer Sklerose (SSc-ILD).

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 04.02.2021):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

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

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene Patienten mit interstitieller Lungenerkrankung mit systemischer Sklerose (SSc-ILD)

- 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 einer interstitiellen Lungenerkrankung bei Erwachsenen mit systemischer Sklerose (SSc-ILD) sind folgende Arzneimittel zugelassen: Methylprednisolon, Prednisolon, Prednison.

zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommen zur Behandlung einer interstitiellen Lungenerkrankung bei Erwachsenen mit SSc-ILD 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 SSc-ILD grundsätzlich als Therapieoption in Betracht. Vor dem Hintergrund, dass es sich bei chronisch progredienten 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:

Im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen keine Beschlüsse vor.

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 SSc-ILD stehen die oben genannten medikamentösen und nicht-medikamentösen Therapieoptionen zur Verfügung. In der vorliegenden Evidenz werden symptomatische Therapien der SSc-ILD zur Unterstützung der Atemfunktion, z. B. durch Physikalische Therapie empfohlen. Bei der SSc-ILD 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 eines geringen Anteils der Patienten mit SSc-ILD, zusätzlich zur Behandlung im Sinne einer BSC, die Wirkstoffe Cyclophosphamid (CYC) und Mycophenolatmofetil (MMF) als mögliche Therapieoptionen eingesetzt. Die o.g. immunmodulatorischen Wirkstoffe sind jedoch für das vorliegende Anwendungsgebiet nicht zugelassen. Es 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 insbesondere für MMF keine generellen Empfehlungen für die Behandlung der SSc-ILD ableiten.

Insgesamt hält es der G-BA daher für sachgerecht, von der Berücksichtigung dieser 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 interstitieller Lungenerkrankung mit systemischer Sklerose (SSc-ILD)

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Nintedanib zur Behandlung erwachsener Patienten mit interstitieller Lungenerkrankung mit systemischer Sklerose (SSc-ILD) wurde die zulassungsbegründende RCT SENSICIS herangezogen.

Bei der Studie SENSICIS handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelt verblindete, multinationale Phase-III-Studie. In der Studie SENSICIS wurden insgesamt 580 Patienten im Verhältnis 1:1 auf den Interventionsarm (Nintedanib + Best-Supportive-Care (BSC); N=290) oder den Vergleichsarm (Placebo + BSC; N=290) randomisiert.

Für die Nutzenbewertung wurden für die Studie SENSICIS seitens des pharmazeutischen Unternehmers sowohl Auswertungen für die Gesamtpopulation als auch für eine Teilpopulation vorgelegt. Die Teilpopulation umfasst Patienten, die Mycophenolatmofetil (MMF) als Vortherapie bzw. als Begleitbehandlung innerhalb der Studie SENSICIS erhielten (50% der Gesamtpopulation).

Insbesondere aufgrund der fehlenden Zulassung von MMF für Patienten mit SSc-ILD und auf Basis der vorliegenden Evidenz, aus der sich keine generellen Empfehlungen für die Behandlung der SSc-ILD ableiten lassen, wurde MMF nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt, so dass für die Nutzenbewertung von Nintedanib die Population unter Ausschluss der Patienten mit einer Begleitbehandlung mit Mycophenolat-Mofetil (MMF) herangezogen wird („non-MMF-Population“).

Die „non-MMF-Population“ umfasste 151 Patienten im Interventionsarm (Nintedanib + BSC) und 148 Patienten im Kontrollarm (Placebo + BSC).

In die Studie SENSICIS wurden Erwachsene mit SSc-ILD eingeschlossen. Der SSc-Krankheitsbeginn sollte maximal 5 bzw. 7 Jahre vor Studienbeginn erfolgt sein. Die Diagnose einer SSc-ILD musste nach den American College of Rheumatology- bzw. den European League Against Rheumatism-Kriterien und basierend auf einem Anteil der Fibrosierung der Lunge $\geq 10\%$ in einer hochauflösenden Computer-Tomografie-Aufnahme innerhalb der letzten 12 Monate vor Studienbeginn gesichert sein. Weitere Einschlusskriterien waren eine Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität (DLCO) von 30 bis 89 % des Sollwertes und eine forcierte Vitalkapazität (FVC) von $\geq 40\%$ des Sollwertes bei Studienbeginn.

Die tatsächlichen Studienpatienten wiesen jedoch hinsichtlich der FVC im Mittel noch ca. 75 % des Sollwerts auf und sind daher in ihrer Lungenfunktion als nur wenig eingeschränkt anzusehen. Die eingeschlossenen Patienten wiesen insgesamt ein eher frühes Stadium der SSc-ILD auf.

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

Die Behandlungsdauer der Patienten der Studie SENSICIS 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, maximal jedoch 100 Wochen.

Primärer Endpunkt war in der Studie SENSICIS die jährliche Abnahme der forcierten Vitalkapazität (FVC). Darüber hinaus wurden in der Studie SENSICIS Endpunkte der Kategorie Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer legte für alle patientenrelevanten Endpunkte der Studie SENSICIS 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 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.

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich in der Studie SENSICIS sich 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 SENSICIS als primärer Endpunkt zu Woche 52 erhoben.

Für den Endpunkt jährliche FVC-Abnahme [ml] zeigte sich in der Studie SENSICIS 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.

Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT)- Dyspnoe

Der FACIT-Dyspnoe Fragebogen dient der Bewertung der Schwere von Atemnot und deren funktionellen Auswirkung auf verschiedene Alltagsaktivitäten. Der Fragebogen FACIT-Dyspnoe besteht aus dem Atemnot-Score und dem Funktionseinschränkungen- Score.

Für den Atemnot-Score wurde in der Studie SENSICIS kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt.

Für den Funktionseinschränkungen-Score zeigte sich ein statistisch signifikanter Nachteil von Nintedanib + BSC gegenüber Placebo + BSC. Das 95%-Konfidenzintervall des Hedges'g liegt dabei nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs, sodass die klinische Relevanz des in der Mittelwertdifferenz beobachteten Effektes nicht einschätzbar ist.

Scleroderma Health Assessment Questionnaire (SHAQ)

Der Fragebogen SHAQ besteht aus dem Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI) und 6 visuellen Analogskalen (VAS) zur Erfassung der sklerodermiespezifischen Krankheitssymptomatik. Der Patientenfragebogen HAQ-DI erfasst den körperlichen Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens. Er besteht aus 8 Domänen (Anziehen/Ankleiden, Körperpflege, Aufstehen, Essen, Gehen, Hygiene, Erreichbarkeit von Gegenständen, Greifen und Allgemeine tägliche Aktivitäten). Die Items zu diesen 8 Domänen werden jeweils auf einer 4-Punkte-Likert-Skala beantwortet, wobei ein Wert von 0 „ohne Schwierigkeiten“ und ein Wert von 3 „unfähig zur Durchführung“ entspricht. Über die Mittelwerte der einzelnen Domänen wird der Funktionsstatus berechnet.

Für die Skalen HAQ-DI, VAS Schmerzen, VAS Atemwegsprobleme und VAS Krankheits-schwere insgesamt zeigte sich in der Studie SENSICIS jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Die VAS Darmprobleme erfasst die Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten durch Darmprobleme im Verlauf der letzten sieben Tage. Es ergeben sich Werte von 0 (keine Beeinträchtigung) bis 10 (sehr starke Beeinträchtigung). In der Studie SENSICIS zeigte sich für die VAS Darmprobleme ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Nachteil von Nintedanib + BSC gegenüber Placebo + BSC.

Für die VAS Raynaud-Syndrom und VAS Digitale Ulzerationen zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Nachteil von Nintedanib + BSC gegenüber Placebo + BSC. Das 95%-Konfidenzintervall des Hedges'g liegt dabei jeweils nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs, sodass die klinische Relevanz der in der Mittelwertdifferenz beobachteten Effekte nicht einschätzbar ist.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Die Selbsteinschätzung des allgemeinen Gesundheitszustandes der Patienten wurde in der Studie SENCIS 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.

Gesundheitszustand (Patient Global Impression of Health VAS)

In der Studie SENCIS wurde die Selbsteinschätzung der Patienten des allgemeinen Gesundheitszustandes mittels Patient Global Impression of Health VAS als Veränderung zu Woche 52 gegenüber Studienbeginn erfasst. Für den Endpunkt Patient Global Impression of Health VAS wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt.

Lebensqualität

St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie SENCIS mittels des SGRQ als Änderung zu Studienende erhoben. Der SGRQ beinhaltet die Domänen Symptome, Aktivität und Alltagsbelastung. Eine Reduktion des Scores bedeutet eine Verbesserung.

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 Gesamtscore des SGRQ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Ungeachtet der Frage, ob man in dieser Indikation Responderanalysen auf Basis eines Response-Kriteriums (Verringerung um ≥ 4 Punkte) berücksichtigen kann, zeigt sich in der Studie für den Endpunkt SGRQ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Nebenwirkungen

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

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs wurde in der Studie SENCIS 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 SENCIS 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.

Für die Endpunkte Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC) und Gefäßerkrankungen (SOC) wurde in der Studie SENCIS jeweils ein statistisch signifikanter Nachteil von

Nintedanib + BSC gegenüber Placebo + BSC festgestellt. Es ist jedoch fraglich, ob der negative Effekt im SOC Gefäßerkrankungen der Kategorie Nebenwirkungen zuzuordnen ist oder möglicherweise Symptome der Erkrankung SSc-ILD abbildet.

Die UEs in den SOC's Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen und Gefäßerkrankungen waren jeweils zum überwiegenden Teil nicht schwerwiegend. Die UEs im PT Diarrhö werden hingegen als schwerwiegende Nebenwirkungen (CTCAE ≥ 3) eingestuft.

In der Gesamtschau ergeben sich negative Effekte für Nintedanib gegenüber BSC.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Nintedanib zur Behandlung einer interstitiellen Lungenerkrankung bei Erwachsenen mit systemischer Sklerose (SSc-ILD), wurde die randomisierte, kontrollierte, doppelt verblindete, multinationale Phase-III-Studie SENSICIS vorgelegt. Aus der Studie SENSICIS liegen Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie zu Nebenwirkungen vor.

Insbesondere aufgrund der fehlenden Zulassung von MMF für Patienten mit SSc-ILD und auf Basis der vorliegenden Evidenz, aus der sich keine generellen Empfehlungen für die Behandlung der SSc-ILD ableiten lassen, wurde MMF nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt, so dass für die Nutzenbewertung von Nintedanib die Population unter Ausschluss der Patienten mit einer Begleitbehandlung mit Mycophenolat-Mofetil (MMF) herangezogen wird („non-MMF-Population“).

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

In der Kategorie Morbidität wurde in der Studie SENSICIS für den Endpunkt FACIT-Dyspnoe im Atemnot-Score kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt. Für den Funktionseinschränkungen-Score des FACIT-Dyspnoe zeigte sich ein statistisch signifikanter Nachteil von Nintedanib + BSC gegenüber Placebo + BSC, wobei die klinische Relevanz dieser statistisch signifikanten Verschlechterung nicht einschätzbar ist.

Für die Skalen HAQ-DI, VAS Schmerzen, VAS Atemwegsprobleme und VAS Krankheits-schwere insgesamt des SHAQ zeigte sich in der Studie SENSICIS jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Studie SENSICIS zeigte sich für die VAS Darmprobleme des SHAQ ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Nachteil von Nintedanib + BSC gegenüber Placebo + BSC.

Für die VAS Raynaud-Syndrom und VAS Digitale Ulzerationen des SHAQ zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Nachteil von Nintedanib + BSC gegenüber Placebo + BSC, wobei die klinische Relevanz dieser statistisch signifikanten Verschlechterung jeweils nicht einschätzbar ist.

Für die Endpunkte EQ-5D VAS und Patient Global Impression of Health VAS zur Erfassung des Gesundheitszustands zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Kategorie Lebensqualität wurde für den Endpunkt SGRQ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt.

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

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs wurde in der Studie SENSICIS 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 SENCIS 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. Für die Endpunkte Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC) und Gefäßerkrankungen (SOC) wurde in der Studie SENCIS jeweils ein statistisch signifikanter Nachteil von Nintedanib + BSC gegenüber Placebo + BSC festgestellt.

In der Gesamtschau ergeben sich negative Effekte für Nintedanib gegenüber BSC in den Endpunkten VAS Darmprobleme des SHAQ und Abbruch wegen UE. Aufgrund der für Nintedanib berichteten gastrointestinalen Nebenwirkungen ist zu vermuten, dass der beobachtete negative Effekt der Kategorie Morbidität bei der VAS Darmprobleme ebenfalls zumindest teilweise auf die Nebenwirkungen von Nintedanib und nicht allein auf Veränderungen in der krankheitsspezifischen Symptomatik zurückzuführen ist.

In Anbetracht der positiven Zulassungsentscheidung und unter Abwägung der vorliegenden Daten kommt der G-BA im vorliegenden Fall zu dem Schluss, dass die festgestellten Nachteile von Nintedanib + BSC gegenüber Placebo + BSC nicht zur Ableitung eines geringeren Nutzens führen. In der Gesamtbewertung kommt der G-BA daher zu dem Ergebnis, dass ein Zusatznutzen von Nintedanib gegenüber BSC für die Behandlung erwachsener Patienten mit SSc-ILD nicht belegt ist.

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 Gemeinschaftsregister für Arzneimittel für seltene Leiden wurde zurückgenommen. Zudem hat Ofev® die 50 Mio. Euro Umsatzgrenze überschritten.

Nintedanib wird angewendet zur Behandlung einer interstitiellen Lungenerkrankung bei Erwachsenen mit systemischer Sklerose (SSc-ILD).

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

Für die Nutzenbewertung von Nintedanib zur Behandlung einer interstitiellen Lungenerkrankung bei Erwachsenen mit systemischer Sklerose (SSc-ILD), wurde die randomisierte, kontrollierte, doppelt verblindete, multinationale Phase-III-Studie SENCIS vorgelegt. Aus der Studie SENCIS liegen Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie zu Nebenwirkungen vor.

Insbesondere aufgrund der fehlenden Zulassung von MMF für Patienten mit SSc-ILD und auf Basis der vorliegenden Evidenz, aus der sich keine generellen Empfehlungen für die Behandlung der SSc-ILD ableiten lassen, wurde MMF nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt, so dass für die Nutzenbewertung von Nintedanib die Population unter Ausschluss der Patienten mit einer Begleitbehandlung mit Mycophenolat-Mofetil (MMF) herangezogen wird („non-MMF-Population“).

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

In der Kategorie Morbidität wurde in der Studie SENCIS für den Endpunkt FACIT-Dyspnoe im Atemnot-Score kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt. Für den Funktionseinschränkungen-Score des FACIT-Dyspnoe zeigte sich ein statistisch signifikanter Nachteil von Nintedanib + BSC gegenüber Placebo + BSC, wobei die klinische Relevanz dieser statistisch signifikanten Verschlechterung nicht einschätzbar ist.

Für die Skalen HAQ-DI, VAS Schmerzen, VAS Atemwegsprobleme und VAS Krankheits-schwere insgesamt des SHAQ zeigte sich in der Studie SENSISCIS jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Studie SENSISCIS zeigte sich für die VAS Darmprobleme des SHAQ ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Nachteil von Nintedanib + BSC gegenüber Placebo + BSC.

Für die VAS Raynaud-Syndrom und VAS Digitale Ulzerationen des SHAQ zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Nachteil von Nintedanib + BSC gegenüber Placebo + BSC, wobei die klinische Relevanz dieser statistisch signifikanten Verschlechterung jeweils nicht einschätzbar ist.

Für die Endpunkte EQ-5D VAS und Patient Global Impression of Health VAS zur Erfassung des Gesundheitszustands zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Kategorie Lebensqualität wurde für den Endpunkt SGRQ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt.

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

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs wurde in der Studie SENSISCIS 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 Gesamtschau ergeben sich negative Effekte für Nintedanib gegenüber BSC in den Endpunkten VAS Darmprobleme des SHAQ und Abbruch wegen UE. Aufgrund der für Nintedanib berichteten gastrointestinalen Nebenwirkungen ist zu vermuten, dass der beobachtete negative Effekt der Kategorie Morbidität bei der VAS Darmprobleme ebenfalls zumindest teilweise auf die Nebenwirkungen von Nintedanib und nicht allein auf Veränderungen in der krankheitsspezifischen Symptomatik zurückzuführen ist.

In Anbetracht der positiven Zulassungsentscheidung und unter Abwägung der vorliegenden Daten kommt der G-BA im vorliegenden Fall zu dem Schluss, dass die festgestellten Nachteile von Nintedanib + BSC gegenüber Placebo + BSC nicht zur Ableitung eines geringeren Nutzens führen. In der Gesamtbewertung kommt der G-BA daher zu dem Ergebnis, dass ein Zusatznutzen von Nintedanib gegenüber BSC für die Behandlung erwachsener Patienten mit SSc-ILD nicht belegt ist.

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 69.421.785 in Deutschland lebenden Erwachsenen aus. Unter Berücksichtigung eines Anteils GKV-versicherter Patienten von 87,7% ergeben sich 60.860.787 Erwachsene in der GKV.

Ausgehend von der durchschnittlichen Prävalenz von 25,97 pro 100.000² als Basiswert sowie der niedrigsten (40 pro 1000.000)³ bzw. höchsten (35 pro 100.000)⁴ berichteten Prävalenzrate der SSc wird insgesamt vom pharmazeutischen Unternehmer von 15.806 (2.434 - 21.301) erwachsenen Patienten mit SSc in der GKV in Deutschland ausgegangen.

Für die Berechnung des Anteils der Patienten mit ILD an denen mit SSc verwendet der pharmazeutische Unternehmer die durchschnittliche Prävalenz als Basiswert von 30,90%⁵ sowie die niedrige Untergrenze von 9,45% (Patienten mit ILD-Fibrosierung von > 10%)⁶ bzw. höchste Obergrenze von 50,15% (Patienten mit ILD-Fibrosierung unabhängig vom Fibrosierungsgrad)⁶. Daraus ergeben sich insgesamt 4.886 (230 – 10.683) Erwachsene mit SSc-ILD in der GKV.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer angegebene Spanne ist mit Unsicherheiten behaftet, da die herangezogenen Prävalenzraten insgesamt unterschätzt sind. In der Gesamtschau wird davon ausgegangen, dass die Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation im oberen Bereich der vom pharmazeutischen Unternehmer angegebenen Spanne liegt.

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 interstitieller Lungenerkrankung mit systemischer Sklerose (SSc-ILD) 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

² Schulz M, Wandrey M, Hering R, Schulz M, Bätzing-Feigenbaum J, Prävalenz seltener Erkrankungen in der ambulanten Versorgung in Deutschland im Zeitraum von 2008 bis 2011. 2015

³ Deutsches Netzwerk für Systemische Sklerodermie. Patienteninformation. URL: <http://sklerodermie.info/patienteninformation/>.

⁴ European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation Paquinimod for the treatment of systemic sclerosis. 2011. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/10/836-public-summary-opinion-orphan-designation-paquinimod-treatment-systemic-sclerosis_en.pdf.

⁵ Kreuter M, Bonella F, Blank N, Siegert E, Henes J, Worm M et al. Predictors for the development of systemic sclerosis associated interstitial lung disease (SSc-ILD) -data from the German SSc-network. Presented at the American Thoracic Society Conference 2019.

⁶ Hoffmann-Vold AM, Fretheim H, Halse AK, Seip M, Bitter H, Wallenius M et al. Tracking impact of interstitial lung disease in systemic sclerosis in a complete nationwide cohort. Am J Respir Crit Care Med 2019; 200(10): 1258-1266.

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	Jahres- durchschnitts- 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	3264,00 €	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 28. Juli 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie 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.

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	28. Juli 2020	Bestimmung 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
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

5. Beschluss

Vom 4. Februar 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 4. Februar 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die durch die Bekanntmachung am 4. Februar 2021 (BAnz AT 15.03.2021 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Nintedanib gemäß dem Beschluss vom 17. Oktober 2019 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

Nintedanib

Beschluss vom: 4. Februar 2021

In Kraft getreten am: 4. Februar 2021

BAnz AT 30.03.2021 B6

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 17. April 2020):

Ofev wird angewendet zur Behandlung einer interstitiellen Lungenerkrankung bei Erwachsenen mit systemischer Sklerose (SSc-ILD).

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 04.02.2021):

siehe zugelassenes neues Anwendungsgebiet

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene Patienten mit interstitieller Lungenerkrankung mit systemischer Sklerose (SSc-ILD)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- 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:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:⁷

Erwachsene Patienten mit interstitieller Lungenerkrankung mit systemischer Sklerose (SSc-ILD)

⁷ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A20-70) sofern nicht anders indiziert.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Morbidität	↓	Nachteil bei Darmprobleme (zumindest teilweise auf die Nebenwirkungen von Nintedanib zurückzuführen)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Nebenwirkungen	↓↓	Nachteil im Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund UE, sowie im Detail bei den spezifischen UEs
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie SENCIS (RCT; Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC)⁸

Studie SENCIS Endpunktkategorie Endpunkt	Nintedanib + BSC		Placebo + BSC		Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Mortalität (Gesamtstudiendauer) ^{a)}					
Gesamtüberleben	149	n. e. 6 (4,0)	148	n. e. 7 (4,7)	0,93 [0,31; 2,77]; 0,895

⁸ Für die Nutzenbewertung berücksichtigte Teilpopulation „non-Mycophenolat-Mofetil (MMF)-Population“: Patienten, die bei Studienbeginn keine MMF-Therapie erhalten haben

Studie SENSICIS Endpunktkategorie Endpunkt (Sub)Skala	Nintedanib + BSC			Placebo + BSC			Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC
	N ^{b)}	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 MW (SE)	N ^{b)}	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 MW (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert
Morbidität (52 Wochen)							
FACIT-Dyspnoe ^{c)}							
Atemnot-Score	147	45,6 (9,6)	0,89 (0,58)	146	44,5 (9,8)	0,61 (0,58)	0,28 [-1,34; 1,90]; 0,733
Funktions- einschrän- kungen- Score	148	45,2 (9,2)	1,66 (0,56)	147	44,9 (9,8)	-0,06 (0,56)	1,73 [0,17; 3,28]; 0,030 Hedges' g: 0,27 [0,03; 0,51]
SHAQ ^{d)}							
HAQ-DI	146	0,51 (0,63)	0,08 (0,04)	145	0,56 (0,65)	0,03 (0,04)	0,05 [-0,05; 0,15]; 0,324
VAS Schmerzen	135	2,60 (2,67)	0,11 (0,20)	141	2,59 (2,42)	-0,12 (0,20)	0,23 [-0,32; 0,79]; 0,406
VAS Darm- probleme	134	1,79 (2,59)	1,70 (0,22)	140	1,31 (2,03)	-0,25 (0,21)	1,95 [1,35; 2,55]; < 0,001 Hedges' g: 0,82 [0,57; 1,08]
VAS Atemwegs- probleme	134	2,60 (2,65)	0,33 (0,19)	140	2,58 (2,71)	0,08 (0,19)	0,25 [-0,29; 0,79]; 0,357
VAS Raynaud- Syndrom	133	2,69 (3,01)	0,43 (0,21)	140	2,99 (3,05)	-0,45 (0,21)	0,88 [0,29; 1,47]; 0,004 Hedges' g: 0,38 [0,12; 0,63]
VAS Digitale Ulzerationen	133	1,28 (2,42)	0,58 (0,20)	140	1,52 (2,58)	-0,05 (0,20)	0,62 [0,06; 1,18]; 0,030 Hedges' g: 0,28 [0,03; 0,53]
VAS Krankheits- schwere insgesamt	134	3,52 (2,74)	0,06 (0,20)	140	3,60 (2,74)	-0,22 (0,20)	0,27 [-0,29; 0,83]; 0,337
Gesundheits- zustand (EQ-5D VAS) ^{e)}	149	68,51 (20,32)	-1,87 (1,45)	148	68,01 (18,89)	0,37 (1,45)	-2,24 [-6,28; 1,80]; 0,276

Studie SENCIS Endpunktkategorie Endpunkt (Sub)Skala	Nintedanib + BSC			Placebo + BSC			Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC
	N ^{b)}	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 MW (SE)	N ^{b)}	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 MW (SE)	
Gesundheits- zustand (Patient Global Impression of Health VAS) ^{e)}	148	6,14 (2,05)	-0,30 (0,18)	147	6,28 (1,97)	0,09 (0,18)	-0,40 [-0,90; 0,10]; 0,120

Studie SENSCIS Endpunkt- kategorie Endpunkt	Nintedanib + BSC				Placebo + BSC				Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC MD (SE) [95 %-KI]; p-Wert
	N	Werte	Woche	Jährl.	N	Werte	Woche	Jährl.	
		Studien	52	Ab-		Studien	52	Ab-	
		beginn	MW	nahme		beginn	MW	nahme	
		MW (SD)	(SD)	MW (SE)		MW (SD)	(SD)	MW (SE)	
Morbidität									
Jährliche Abnahme der forcierten Vitalkapazität (FVC) [ml] ⁹ (ergänzend dargestellt)									
	149	2423,1 (747,8)	2386,3 (812,1)	-62,4 (20,0)	148	2503,4 (819,2)	2402,3 (803,3)	-118 (19,7)	55,58 (28,04) [0,38; 110,79]; 0,048

Studie SENCIS Endpunktkategorie Endpunkt (Sub)Skala	Nintedanib + BSC			Placebo + BSC			Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC
	N ^{b)}	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 MW (SE)	N ^{b)}	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 MW (SE)	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (52 Wochen)							
SGRQ- Gesamtscore ^{f)}	145	37,95 (19,71)	1,44 (1,21)	145	37,75 (21,89)	-0,35 (1,20)	1,79 [-1,57; 5,16]; 0,294

⁹ Daten aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.

Studie SENCIS Endpunktkategorie Endpunkt	Nintedanib + BSC		Placebo + BSC		Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (52 Wochen)					
SGRQ-Responder ³ (ergänzend dargestellt) Verringerung um ≥ 4 Punkte (WOCF Analyse)	141	63 (44,7)	142	52 (36,3)	1,40 [0,87; 2,25]; 0,169

Studie SENCIS Endpunktkategorie Endpunkt	Nintedanib + BSC		Placebo + BSC		Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Nebenwirkungen (Gesamtstudiendauer)^{a), g)}					
UEs (ergänzend dargestellt)	149	147 (98,7)	148	144 (97,3)	–
SUEs	149	43 (28,9)	148	51 (34,5)	0,84 [0,60; 1,17]; 0,306
Abbruch wegen UEs	149	33 (22,1)	148	18 (12,2)	1,82 [1,07; 3,09]; 0,024
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts ^{h)} (SOC, UEs)	149	133 (89,3)	148	85 (57,4)	1,55 [1,34; 1,80]; < 0,001
Diarrhö (PT, schwere UEs ⁱ⁾)	149	18 (12,1)	148	4 (2,7)	4,47 [1,55; 12,89]; 0,002
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen ^{j)} (SOC, UEs)	149	25 (16,8)	148	7 (4,7)	3,55 [1,58; 7,95]; < 0,001
Gefäßerkrankungen (SOC, UEs)	149	25 (16,8)	148	11 (7,4)	2,26 [1,15; 4,42]; 0,015

- a) Zeitpunkt, an dem die letzte randomisierte Teilnehmerin / der letzte randomisierte Teilnehmer die vorgesehene minimale Behandlungsdauer von 52 Wochen beendet hatte, maximal jedoch 100 Wochen
- b) 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.
- c) Höhere (zunehmende) Werte bedeuten höhere Symptomatik; positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Nachteil für Intervention. Der Atemnot-Score kann Werte zwischen 27,7 und 75,9 annehmen. Der Funktionseinschränkungen-Score kann Werte zwischen 29,7 und 76,7 annehmen.
- d) Höhere (zunehmende) Werte bedeuten höhere Symptomatik; positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Nachteil für Intervention. Der HAQ-DI kann Werte von 0 bis 3 annehmen. Die VAS-Skalen können Werte von 0 bis 10 annehmen.
- e) Höhere Werte bedeuten einen besseren Gesundheitszustand; positive Effekte (Intervention - Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für Intervention. Die EQ-5D VAS kann Werte zwischen 0 und 100 und die Patient Global Impression of Health VAS Werte zwischen 0 und 10 annehmen.
- f) Höhere (zunehmende) Werte bedeuten schlechtere Lebensqualität; positive Effekte (Intervention - Kontrolle) bedeuten einen Nachteil für die Intervention. Der SGRQ-Gesamtscore kann Werte zwischen 0 und 100 annehmen und umfasst 3 Domänen (Symptome, Aktivität, Alltagsbelastung).
- g) Ereignisse, die auf die Progression der Grunderkrankung zurückgehen, sind ebenfalls als UEs erfasst.
- h) PTs, die innerhalb der SOC bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind:
Abdominalschmerz, Schmerzen im Oberbauch, Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen
- i) angelehnt an die Operationalisierung der CTCAE-Grad ≥ 3
- j) PTs, die innerhalb der SOC bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind: Appetit vermindert

Abkürzungen:

BSC: Best supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; FACIT-Dyspnoe: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Dyspnoe; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire – Disability Index; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire; SHAQ: Scleroderma Health Assessment Questionnaire; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; WOCF: Worst observation carried forward

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

Erwachsene Patienten mit interstitieller Lungenerkrankung mit systemischer Sklerose (SSc-ILD)

ca. 4.900 (200 – 10.700) 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: 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 interstitieller Lungenerkrankung mit systemischer Sklerose (SSc-ILD) erfahrene Fachärzte erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene Patienten mit interstitieller Lungenerkrankung mit systemischer Sklerose (SSc-ILD)

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Nintedanib	39690,47 €
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Januar 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 4. Februar 2021 in Kraft.

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

Berlin, den 4. Februar 2021

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 Dienstag, 30. März 2021
BAnz AT 30.03.2021 B6
Seite 1 von 5

Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Nintedanib
(neues Anwendungsgebiet: interstitielle Lungenerkrankung mit systemischer Sklerose [SSc-ILD])

Vom 4. Februar 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 4. Februar 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die durch die Bekanntmachung vom 4. Februar 2021 (BAnz AT 15.03.2021 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Nintedanib gemäß dem Beschluss vom 17. Oktober 2019 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Nintedanib

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 17. April 2020):

Ofev wird angewendet zur Behandlung einer interstitiellen Lungenerkrankung bei Erwachsenen mit systemischer Sklerose (SSc-ILD).

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 4. Februar 2021):

siehe zugelassenes neues Anwendungsgebiet

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene Patienten mit interstitieller Lungenerkrankung mit systemischer Sklerose (SSc-ILD)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

– 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:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.



Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene Patienten mit interstitieller Lungenerkrankung mit systemischer Sklerose (SSc-ILD)

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Morbidität	↓	Nachteil bei Darmproblemen (zumindest teilweise auf die Nebenwirkungen von Nintedanib zurückzuführen)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Nebenwirkungen	↓↓	Nachteil im Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund UE, sowie im Detail bei den spezifischen UEs

Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- Ø: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

Studie SENCIS (RCT; Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC)²

Studie SENCIS Endpunktkategorie Endpunkt	Nintedanib + BSC		Placebo + BSC		Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert
Mortalität (Gesamtstudiendauer)^a					
Gesamtüberleben	149	n. e. 6 (4,0)	148	n. e. 7 (4,7)	0,93 [0,31; 2,77]; 0,895

Studie SENCIS Endpunktkategorie Endpunkt (Sub)Skala	Nintedanib + BSC			Placebo + BSC			Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC
	N ^b	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 MW (SE)	N ^b	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 MW (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert

Morbidität (52 Wochen)

FACIT-Dyspnoe^c

Atemnot-Score	147	45,6 (9,6)	0,89 (0,58)	146	44,5 (9,8)	0,61 (0,58)	0,28 [-1,34; 1,90]; 0,733
Funktions- einschränkungen- Score	148	45,2 (9,2)	1,66 (0,56)	147	44,9 (9,8)	-0,06 (0,56)	1,73 [0,17; 3,28]; 0,030 Hedges' g: 0,27 [0,03; 0,51]

SHAQ^d

HAQ-DI	146	0,51 (0,63)	0,08 (0,04)	145	0,56 (0,65)	0,03 (0,04)	0,05 [-0,05; 0,15]; 0,324
--------	-----	-------------	-------------	-----	-------------	-------------	---------------------------------

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A20-70) sofern nicht anders indiziert.

² Für die Nutzenbewertung berücksichtigte Teilpopulation „non-Mycophenolat-Mofetil (MMF)-Population“: Patienten, die bei Studienbeginn keine MMF-Therapie erhalten haben



Studie SENCIS Endpunktkategorie Endpunkt (Sub)Skala	Nintedanib + BSC			Placebo + BSC			Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC
	N ^b	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 MW (SE)	N ^b	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 MW (SE)	
VAS Schmerzen	135	2,60 (2,67)	0,11 (0,20)	141	2,59 (2,42)	-0,12 (0,20)	0,23 [-0,32; 0,79]; 0,406
VAS Darmprobleme	134	1,79 (2,59)	1,70 (0,22)	140	1,31 (2,03)	-0,25 (0,21)	1,95 [1,35; 2,55]; < 0,001 Hedges' g: 0,82 [0,57; 1,08]
VAS Atemwegs- probleme	134	2,60 (2,65)	0,33 (0,19)	140	2,58 (2,71)	0,08 (0,19)	0,25 [-0,29; 0,79]; 0,357
VAS Raynaud- Syndrom	133	2,69 (3,01)	0,43 (0,21)	140	2,99 (3,05)	-0,45 (0,21)	0,88 [0,29; 1,47]; 0,004 Hedges' g: 0,38 [0,12; 0,63]
VAS Digitale Ulzerationen	133	1,28 (2,42)	0,58 (0,20)	140	1,52 (2,58)	-0,05 (0,20)	0,62 [0,06; 1,18]; 0,030 Hedges' g: 0,28 [0,03; 0,53]
VAS Krankheits- schwere insgesamt	134	3,52 (2,74)	0,06 (0,20)	140	3,60 (2,74)	-0,22 (0,20)	0,27 [-0,29; 0,83]; 0,337
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^e	149	68,51 (20,32)	-1,87 (1,45)	148	68,01 (18,89)	0,37 (1,45)	-2,24 [-6,28; 1,80]; 0,276
Gesundheitszustand (Patient Global Impression of Health VAS) ^e	148	6,14 (2,05)	-0,30 (0,18)	147	6,28 (1,97)	0,09 (0,18)	-0,40 [-0,90; 0,10]; 0,120

Studie SENCIS Endpunktkategorie Endpunkt	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)	
Morbidität									
Jährliche Abnahme der forcierten Vitalkapazität (FVC) [ml] ³ (ergänzend dargestellt)									
	149	2 423,1 (747,8)	2 386,3 (812,1)	-62,4 (20,0)	148	2 503,4 (819,2)	2 402,3 (803,3)	-118 (19,7)	55,58 (28,04) [0,38; 110,79]; 0,048

³ Daten aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.



Studie SENCIS Endpunktkategorie Endpunkt (Sub)Skala	Nintedanib + BSC			Placebo + BSC			Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC
	N ^b	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 MW (SE)	N ^b	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 MW (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (52 Wochen)							
SGRQ-Gesamtscore ^f	145	37,95 (19,71)	1,44 (1,21)	145	37,75 (21,89)	-0,35 (1,20)	1,79 [-1,57; 5,16]; 0,294
Studie SENCIS Endpunktkategorie Endpunkt	Nintedanib + BSC			Placebo + BSC			Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		OR [95 %-KI]; p-Wert
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (52 Wochen)							
SGRQ-Responder ³ (ergänzend dargestellt) Verringerung um ≥ 4 Punkte (WOCF Analyse)	141	63 (44,7)		142	52 (36,3)		1,40 [0,87; 2,25]; 0,169
Studie SENCIS Endpunktkategorie Endpunkt	Nintedanib + BSC			Placebo + BSC			Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		RR [95 %-KI]; p-Wert
Nebenwirkungen (Gesamtstudiendauer) ^{a, g}							
UEs (ergänzend dargestellt)	149	147 (98,7)		148	144 (97,3)		-
SUEs	149	43 (28,9)		148	51 (34,5)		0,84 [0,60; 1,17]; 0,306
Abbruch wegen UEs	149	33 (22,1)		148	18 (12,2)		1,82 [1,07; 3,09]; 0,024
Erkrankungen des Gastrointestinal- trakts ^h (SOC, UEs)	149	133 (89,3)		148	85 (57,4)		1,55 [1,34; 1,80]; < 0,001
Diarrhö (PT, schwere UEs ⁱ)	149	18 (12,1)		148	4 (2,7)		4,47 [1,55; 12,89]; 0,002
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen ^j (SOC, UEs)	149	25 (16,8)		148	7 (4,7)		3,55 [1,58; 7,95]; < 0,001
Gefäßerkrankungen (SOC, UEs)	149	25 (16,8)		148	11 (7,4)		2,26 [1,15; 4,42]; 0,015

a Zeitpunkt, an dem die letzte randomisierte Teilnehmerin/der letzte randomisierte Teilnehmer die vorgesehene minimale Behandlungsdauer von 52 Wochen beendet hatte, maximal jedoch 100 Wochen

b Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn (gegebenenfalls bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.

c Höhere (zunehmende) Werte bedeuten höhere Symptomatik; positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Nachteil für Intervention. Der Atemnot-Score kann Werte zwischen 27,7 und 75,9 annehmen. Der Funktionseinschränkungen-Score kann Werte zwischen 29,7 und 76,7 annehmen.

d Höhere (zunehmende) Werte bedeuten höhere Symptomatik; positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Nachteil für Intervention. Der HAQ-DI kann Werte von 0 bis 3 annehmen. Die VAS-Skalen können Werte von 0 bis 10 annehmen.

e Höhere Werte bedeuten einen besseren Gesundheitszustand; positive Effekte (Intervention – Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für Intervention. Die EQ-5D VAS kann Werte zwischen 0 und 100 und die Patient Global Impression of Health VAS Werte zwischen 0 und 10 annehmen.



- f Höhere (zunehmende) Werte bedeuten schlechtere Lebensqualität; positive Effekte (Intervention – Kontrolle) bedeuten einen Nachteil für die Intervention. Der SGRQ-Gesamtscore kann Werte zwischen 0 und 100 annehmen und umfasst 3 Domänen (Symptome, Aktivität, Alltagsbelastung).
- g Ereignisse, die auf die Progression der Grunderkrankung zurückgehen, sind ebenfalls als UEs erfasst.
- h PTs, die innerhalb der SOC bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind: Abdominalschmerz, Schmerzen im Oberbauch, Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen
- i angelehnt an die Operationalisierung der CTCAE-Grad ≥ 3
- j PTs, die innerhalb der SOC bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind: Appetit vermindert

Abkürzungen:

BSC: Best supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; FACIT-Dyspnoe: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Dyspnoe; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire – Disability Index; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire; SHAQ: Scleroderma Health Assessment Questionnaire; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; WOCF: Worst observation carried forward

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

Erwachsene Patienten mit interstitieller Lungenerkrankung mit systemischer Sklerose (SSc-ILD)

ca. 4 900 (200 bis 10 700) 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: 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 interstitieller Lungenerkrankung mit systemischer Sklerose (SSc-ILD) erfahrene Fachärzte erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene Patienten mit interstitieller Lungenerkrankung mit systemischer Sklerose (SSc-ILD)

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Nintedanib	39 690,47 €
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Tab: 15. Januar 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 4. Februar 2021 in Kraft.

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

Berlin, den 4. Februar 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 6. August 2020 ein Dossier zum Wirkstoff Nintedanib eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 16. November 2020 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

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 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 Patientengruppen"

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 (Neues Anwendungsgebiet: interstitielle Lungenerkrankung mit



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nintedanib (Neues Anwendungsgebiet: interstitielle Lungenerkrankung mit systemischer Sklerose)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Nintedanib
- **Handelsname:** Ofev®
- **Therapeutisches Gebiet:** interstitielle Lungenerkrankung mit systemischer Sklerose (Krankheiten des Atmungssystems)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
- **Orphan Drug:** ja

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.08.2020
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 16.11.2020
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 07.12.2020
- **Beschlussfassung:** Anfang Februar 2020
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO

Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V (Überschreitung der 50 Millionen-Euro-Umsatzgrenze)

! Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt. Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2020-08-15-D-546)

Modul 1

(PDF 640,33 kB)

Modul 2

(PDF 582,81 kB)

Modul 3

(PDF 1,40 MB)

Modul 4

(PDF 8,92 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/552/>

16.11.2020 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nintedanib (Neues Anwendungsgebiet: interstitielle Lungenerkrankung mit Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 1.95 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Nintedanib (Ofev®)

Ofev wird angewendet zur Behandlung einer interstitiellen Lungenerkrankung bei Erwachsenen mit systemischer Sklerose (SSc-ILD).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene Patienten mit interstitieller Lungenerkrankung mit systemischer Sklerose (SSc-ILD):

- 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.

Hinweise:

- Im Rahmen von BSC kann auch die physikalische Therapie (gemäß Heilmittelrichtlinie) angezeigt sein.
- Die Wirkstoffe Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil (MMF), N-Acetylcystein (NAC), Rituximab, Cyclophosphamid, Ciclosporin und Tacrolimus sind zur Behandlung progredient verlaufender interstitieller Lungenerkrankungen nicht zugelassen.
- Hinsichtlich der Patientenpopulation ist die Zusammenfassung von Patienten mit progredienten fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen (PF-ILD) unterschiedlicher Diagnose/ Ätiologie sowie die zugrundeliegende medizinische Rationale dieser Zusammenfassung zu begründen, darzustellen und zu diskutieren – ebenso wie ggf. die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Patienten der vom Anwendungsgebiet umfassten Zielpopulation, die nicht von der Studienpopulation umfasst sind.
- Eine Lungentransplantation kommt für Patienten mit progredient verlaufenden interstitiellen Lungenerkrankungen grundsätzlich als Therapieoption in Betracht. Vor dem Hintergrund, dass die Möglichkeit einer Lungentransplantation maßgeblich durch patientenindividuelle Kriterien bestimmt wird, u.a. Ko-Morbiditäten, 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.
- Dennoch könnten Patienten in Studien, die für die Nutzenbewertung herangezogen werden, auch im Falle einer Lungentransplantation im Verlauf der Studie im Sinne eines erlaubten Behandlungswechsels berücksichtigt werden. Ein derartiger Behandlungswechsel könnte der Versorgungsrealität entsprechen. Diese Patienten sollten auch nach Beendigung der Prüf- bzw. Vergleichsintervention der Studie weiter beobachtet werden.

Stand der Information: Juli 2020

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 16.11.2020 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 766.12 kB)

Stellungnahmen

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/552/>

16.11.2020 - Seite 2 von 4

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 07.12.2020
 - Mündliche Anhörung: 21.12.2020
- Bitte melden Sie sich bis zum 14.12.2020 **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 155,50 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 **07.12.2020** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/>. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Nintedanib - 2020-08-15-D-546*). 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 beigelegt 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 21.12.2020 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 14.12.2020 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: Anfang Februar 2020). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

Verfahren vom 01.01.2015 (Verfahren abgeschlossen)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/552/>

16.11.2020 - Seite 3 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nintedanib (Neues Anwendungsgebiet: interstitielle Lungenerkrankung mit
Verfahren vom 15.03.2015 (Verfahren abgeschlossen) [aufgehoben]
Verfahren vom 15.04.2019 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 15.08.2020 (Stellungnahmeverfahren eröffnet)

Letzte Änderungen | als RSS-Feed

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 21.12.2020 um 12:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

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	07.12.2020
Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie	07.12.2020
Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.	07.12.2020
Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	07.12.2020
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	07.12.2020

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
Voss, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Mehlig, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie						
Riemekasten, Fr. Prof.	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Krüger, Hr. Prof.	Nein	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein
Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.						
Kreuter, Hr. Prof.	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Behr, Hr. Prof.	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH						
Bahr, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
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	07.12.2020
Stellungnahme zu	Nintedanib (Ofev®)
Stellungnahme von	<i>Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG Binger Str. 173 55216 Ingelheim am Rhein</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)		
Vorwort Nintedanib (Ofev®) steht seit März 2015 für die Behandlung der seltenen Erkrankung der idiopathischen Lungenfibrose (IPF) in Deutschland als wichtiges und in der Versorgung etabliertes Medikament zur Verfügung. Am 17.04.2020 hat Nintedanib die Zulassung als Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden für das neue Anwendungsgebiet der interstitiellen Lungenerkrankung bei Erwachsenen mit systemischer Sklerose (SSc-ILD) erhalten. Mittlerweile ist Nintedanib für SSc-ILD in Europa, USA, Japan und weiteren 27 Ländern weltweit zugelassen (Stand Oktober 2020). Von der systemischen Sklerose (SSc) sind, anders als bei der IPF, eher Frauen im mittleren Lebensalter betroffen. Die SSc-ILD stellt als häufige Organmanifestation der systemischen Sklerose die schwerwiegendste Komplikation der Erkrankung dar. Sie ist nach aktuellem Wissensstand die häufigste Todesursache bei Patienten mit SSc und begründet neben der Krankheitslast den hohen therapeutischen Bedarf in diesem Krankheitsgebiet. Die Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (nachfolgend BI) nimmt im Folgenden Stellung zur Nutzenbewertung von Nintedanib bei SSc-ILD. Die Stellungnahme gliedert sich in 4 Abschnitte, wie in Tabelle 1 dargestellt. 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. <i>Tabelle 1: Inhaltsübersicht</i>	Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.		
<table border="1"> <tr> <td data-bbox="165 1350 282 1385">1</td> <td data-bbox="282 1350 1191 1385">Zusammenfassung der wesentlichen Aspekte der Stellungnahme</td> </tr> </table>	1	Zusammenfassung der wesentlichen Aspekte der Stellungnahme	
1	Zusammenfassung der wesentlichen Aspekte der Stellungnahme		

2	Patientenrelevanter Nutzen von Nintedanib bei SSc ILD
2.1	Wirksamkeit von Nintedanib auf die atemungsbezogene Morbidität: Vergleich mit dem Lungenfunktionsverlust einer gesunden Referenzpopulation
2.2	Patientenrelevanz der FVC-Abnahme hinsichtlich Mortalität
3	Einordnung der unerwünschten Ereignisse
3.1	Übergeordnete Betrachtung
3.2	Einordnung des UE Diarrhö
4	Patientenzahlen

Tabelle 2: Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BI	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
BSC	Best Supportive Care
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use (Ausschuss für Humanarzneimittel)
CREST-Syndrom	Calcinosis cutis- Raynaud phenomenon- Esophageal dysmotility- Sclerodactyly-Teleangiectasia-syndrome (Calzinosis - Raynaud Phänomen - ösophageale Dysfunktion - Sklerodaktylie – Telangiektasie-Syndrom)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events (Allgemeine Terminologie und Merkmale unerwünschter Ereignisse)
dcSSc	Diffuse cutaneous Systemic Sclerosis (diffus-kutane Systemische Sklerose)
DNSS	Deutsches Netzwerk für Systemische Sklerodermie e.V.
EMA	European Medicines Agency (Europäische Zulassungsbehörde)
FVC	Forced Vital Capacity (Forcierte Vitalkapazität)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related health Problems (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme)	
ILD	Interstitial Lung Disease (interstitielle Lungenerkrankung)	
IPF	Idiopathic Pulmonary Fibrosis (Idiopathische Lungenfibrose)	
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen	
KI	Konfidenzintervall	
IcSSc	Limited cutaneous Systemic Sclerosis (limitiert-kutane Systemische Sklerose)	
MMF	Mycophenolat Mofetil/Mycophenolsäure als Natriumsalz	
PF-ILD	Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease (Progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankung)	
RCT	Randomized Clinical Trial (randomisierte klinische Studie)	
RR	Risk Ratio (Risikoverhältnis)	
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)	
SSc	Systemische Sklerose	
SSc-ILD	Systemic Sclerosis-associated Interstitial Lung Disease (Interstitielle Lungenerkrankung bei systemischer Sklerose)	
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis	
UE	Unerwünschtes Ereignis	
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)	
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	1 Zusammenfassung der wesentlichen Aspekte der Stellungnahme Die systemische Sklerose (SSc) ist eine seltene schwere Erkrankung, bei der vor allem aufgrund der lungenbezogenen Sterblichkeit die Lebenserwartung verkürzt ist (Tyndall et al., 2010). Mit Nintedanib ist für Patienten mit interstitieller Lungenerkrankung bei systemischer Sklerose (SSc-ILD) erstmals eine zugelassene Therapie im Anwendungsgebiet verfügbar, die auf der Grundlage hochwertiger Evidenz eine wirksame und sichere Behandlung von Patienten mit SSc-ILD ermöglicht. Durch die Untersuchung einer großen, repräsentativen Patientenpopulation und die Möglichkeit der Fortführung einer stabilen immunsuppressiven Therapie liegt mit der Zulassungsstudie SENSICIS versorgungsrelevante Evidenz vor. Diese zeigt den therapeutischen Nutzen von Nintedanib sowohl in der Gesamtpopulation, als auch für Patienten, die zulassungskonform nicht begleitend mit Mycophenolat (MMF) behandelt wurden (Non-MMF-Population). Nintedanib stellt als gezielte antifibrotische Therapie mit erwiesener Wirksamkeit auf die Lungenfunktion eine entscheidende Behandlungsoption für die betroffenen Patienten dar. Auch der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der Europäischen Zulassungsbehörde (European Medicines Agency, EMA) schätzt die in der Studie SENSICIS nachgewiesenen vorteilhaften Effekte von Nintedanib als klinisch bedeutsam und relevant ein (European Medicines Agency, 2020a).	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 zur Behandlung einer interstitiellen Lungenerkrankung bei Erwachsenen mit systemischer Sklerose (SSc-ILD). Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Best-Supportive-Care bestimmt. Für die Nutzenbewertung von Nintedanib zur Behandlung einer interstitiellen Lungenerkrankung bei Erwachsenen mit systemischer Sklerose (SSc-ILD), wurde die randomisierte, kontrollierte, doppelt verblindete, multinationale Phase-III-Studie SENSICIS vorgelegt. Aus der Studie SENSICIS liegen Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie zu Nebenwirkungen vor. Insbesondere aufgrund der fehlenden Zulassung von MMF für Patienten mit SSc-ILD und auf Basis der vorliegenden Evidenz, aus der sich keine generellen Empfehlungen für die Behandlung der SSc-ILD ableiten lassen, wurde MMF nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt, so dass für die

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)
	Die Ergebnisse zum Zusatznutzen sind insbesondere auch vor dem Hintergrund der Schwere und Seltenheit der Erkrankung, dem frühen Erkrankungsalter und der limitierten Therapieoptionen zu bewerten. In seiner Nutzenbewertung erkennt das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) den Endpunkt forcierte Vitalkapazität (FVC) als validen Surrogatendpunkt für die Mortalität nicht an und berücksichtigt den Endpunkt auch nicht als unmittelbar patientenrelevanten Morbiditätsendpunkt. Aufgrund von Nachteilen, die sich aus unerwünschten Ereignissen (UE) ergeben, sieht das IQWiG für Patienten mit SSc-ILD einen Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Nintedanib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) Best Supportive Care (BSC) (IQWiG, 2020). Damit steht die Einschätzung des IQWiG im Widerspruch zu der Bewertung durch die EMA. Die Zulassungsbehörde bescheinigt Ofev® ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis (European Medicines Agency, 2020a). Als Grundlage der Bewertung diente der EMA ebenfalls die SENSISC Studie als einzige relevante Studie, in der sich unabhängig von der betrachteten Population konsistente Ergebnisse zeigen. Mit der Stellungnahme legt BI neue Auswertungen zum patientenrelevanten Nutzen von Nintedanib und zur Einordnung der unerwünschten Ereignisse vor: Patientenrelevanter Nutzen von Nintedanib bei SSc-ILD • Vorteile für die atmungsbezogene Morbidität in der Studie SENSISC - o Nintedanib verringert den Lungenfunktionsverlust, modifiziert den Krankheitsverlauf und deckt dadurch einen hohen therapeutischen Bedarf	Nutzenbewertung von Nintedanib die Population unter Ausschluss der Patienten mit einer Begleitbehandlung mit Mycophenolat-Mofetil (MMF) herangezogen wird („non-MMF-Population“). Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich in der Studie SENSISC kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Kategorie Morbidität wurde in der Studie SENSISC für den Endpunkt FACIT-Dyspnoe im Atemnot-Score kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt. Für den Funktionseinschränkungen-Score des FACIT-Dyspnoe zeigte sich ein statistisch signifikanter Nachteil von Nintedanib + BSC gegenüber Placebo + BSC, wobei die klinische Relevanz dieser statistisch signifikanten Verschlechterung nicht einschätzbar ist. Für die Skalen HAQ-DI, VAS Schmerzen, VAS Atemwegsprobleme und VAS Krankheits- schwere insgesamt des SHAQ zeigte sich in der Studie SENSISC jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Studie SENSISC zeigte sich für die VAS Darmprobleme des SHAQ ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Nachteil von Nintedanib + BSC gegenüber Placebo + BSC.

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 Vergleich mit einer gesunden Referenzpopulation zeigt, dass SSc-ILD-Patienten frühzeitig einen erheblichen Anteil ihrer Lungenfunktion irreversibel verlieren - Durch Nintedanib kann der Lungenfunktionsverlust bei SSc-ILD-Patienten dem natürlichen Verlauf relevant angenähert werden - Die Dauertherapie mit Nintedanib zeigt einen anhaltenden Behandlungseffekt. Die Daten über die Gesamtstudiendauer wie auch die ersten Auswertungen aus der einarmigen Verlängerungsstudie SENCIS-ON zeigen, dass unter Nintedanib der Lungenfunktionsverlust gemessen als die jährliche Rate der FVC-Abnahme auf einem gleichbleibenden Niveau stabilisiert wird. • Zusammenhang zwischen FVC-Verlust und erhöhter Mortalität - o Die indikationsübergreifende Analyse stärkt den Endpunkt FVC als Surrogat für Mortalität. Diese zusätzliche Analyse basierend auf verbundenen Modellen zeigt den Zusammenhang eines FVC-Verlustes und einem erhöhten Mortalitätsrisiko auf, und stärkt die Patientenrelevanz des Endpunkts FVC. - o Zusammen mit dem anhaltenden positiven Behandlungseffekt von Nintedanib auf den FVC-Verlust und daraus resultierenden langfristigen Effekten, ist daher für Patienten mit SSc-ILD durch die Behandlung mit Nintedanib mittelbar eine Verringerung des Mortalitätsrisikos zu erwarten.	Für die VAS Raynaud-Syndrom und VAS Digitale Ulzerationen des SHAQ zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Nachteil von Nintedanib + BSC gegenüber Placebo + BSC, wobei die klinische Relevanz dieser statistisch signifikanten Verschlechterung jeweils nicht einschätzbar ist. Für die Endpunkte EQ-5D VAS und Patient Global Impression of Health VAS zur Erfassung des Gesundheitszustands zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Kategorie Lebensqualität wurde für den Endpunkt SGRQ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt. In der Kategorie Nebenwirkungen zeigte sich für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) in der Studie SENCIS kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Nintedanib + BSC und Placebo + BSC. Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs wurde in der Studie SENCIS ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Nintedanib + BSC gegenüber von Placebo + BSC festgestellt, der maßgeblich durch Diarrhöen bedingt wurde.

	Einordnung der unerwünschten Ereignisse • In der übergeordneten Betrachtung der UE liegt für Nintedanib keine relevante Erhöhung von Nebenwirkungen gegenüber der ZVT vor ◦ Für die Gesamtraten der UE und der schwerwiegenden UE (SUE) liegen keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor ◦ Unterschiede bei den Therapieabbrüchen beruhen nicht auf SUE. Die erhöhte Abbruchrate aufgrund UE ist daher als nicht mehr, als geringfügig einzustufen • Die Diarrhö unter Nintedanib ist meist mild bis moderat und gut behandelbar ◦ Bei über 94% der Patienten war eine auftretende Diarrhö von milder bis moderater Ausprägung und über 92% der Ereignisse waren von geringer oder mäßiger Schwere (CTCAE-Grad 1 und 2) ◦ 7,7% der Diarrhö-Ereignisse waren protokollgemäß dem CTCAE-Grad 3 zuzurechnen, machten jedoch keine Hospitalisierung erforderlich und sind daher nicht SUE gleichzusetzen. ◦ Das UE Diarrhö wird nicht durch eine gastrointestinale Prädisposition bei SSc-ILD-Patienten beeinflusst ◦ Das Ereignis Diarrhö tritt häufig zu Behandlungsbeginn auf und lässt sich mit konkreten Therapieempfehlungen im klinischen Alltag gut behandeln. Über 90% der Patienten konnten daher die Therapie mit Nintedanib fortführen. Patientenzahlen • Die SSc-ILD ist eine seltene Erkrankung, zu der epidemiologische Literatur nur in limitiertem Umfang verfügbar ist. Zur bestmöglichen Herleitung der Patientenzahlen wurde eine systematische Recherche durchgeführt. • Im Kontext der Modellierung der Patientenzahlen gibt es Faktoren, die eine mögliche Unterschätzung begünstigen, ebenso wie Faktoren, die eine Überschätzung der abgeleiteten Patientenzahl zufolge haben können.	Im Detail zeigten sich negative Effekte von Nintedanib + BSC gegenüber Placebo + BSC bei den spezifischen UEs. In der Gesamtschau ergeben sich negative Effekte für Nintedanib gegenüber BSC in den Endpunkten VAS Darmprobleme des SHAQ und Abbruch wegen UE. Aufgrund der für Nintedanib berichteten gastrointestinalen Nebenwirkungen ist zu vermuten, dass der beobachtete negative Effekt der Kategorie Morbidität bei der VAS Darmprobleme ebenfalls zumindest teilweise auf die Nebenwirkungen von Nintedanib und nicht allein auf Veränderungen in der krankheitsspezifischen Symptomatik zurückzuführen ist. In Anbetracht der positiven Zulassungsentscheidung und unter Abwägung der vorliegenden Daten kommt der G-BA im vorliegenden Fall zu dem Schluss, dass die festgestellten Nachteile von Nintedanib + BSC gegenüber Placebo + BSC nicht zur Ableitung eines geringeren Nutzens führen. In der Gesamtbewertung kommt der G-BA daher zu dem Ergebnis, dass ein Zusatznutzen von Nintedanib gegenüber BSC für die Behandlung erwachsener Patienten mit SSc-ILD nicht belegt ist. Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Der pharmazeutische Unternehmer geht von 69.421.785 in Deutschland lebenden Erwachsenen aus. Unter Berücksichtigung eines Anteils GKV-
--	--	---

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)
	Die im Dossier abgeleitete komplette Spanne von 230 bis 10.683 mit einem Basiswert von 4.886 GKV-versicherten Patienten stellt die derzeit bestmögliche Näherung an die tatsächliche Anzahl im Anwendungsgebiet dar.	versicherter Patienten von 87,7% ergeben sich 60.860.787 Erwachsene in der GKV. Ausgehend von der durchschnittlichen Prävalenz von 25,97 pro 100.000¹⁰ als Basiswert sowie der niedrigsten (40 pro 1000.000)¹¹ bzw. höchsten (35 pro 100.000)¹² berichteten Prävalenzrate der SSc wird insgesamt vom pharmazeutischen Unternehmer von 15.806 (2.434 - 21.301) erwachsenen Patienten mit SSc in der GKV in Deutschland ausgegangen. Für die Berechnung des Anteils der Patienten mit ILD an denen mit SSc verwendet der pharmazeutische Unternehmer die durchschnittliche Prävalenz als Basiswert von 30,90%¹³ sowie die niedrige Untergrenze von 9,45% (Patienten mit ILD-Fibrosierung von > 10%)¹⁴ bzw. höchste Obergrenze

¹⁰ Schulz M, Wandrey M, Hering R, Schulz M, Bätzing-Feigenbaum J, Prävalenz seltener Erkrankungen in der ambulanten Versorgung in Deutschland im Zeitraum von 2008 bis 2011. 2015

¹¹ Deutsches Netzwerk für Systemische Sklerodermie. Patienteninformation. URL: <http://sklerodermie.info/patienteninformation/>.

¹² European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation Paquinimod for the treatment of systemic sclerosis. 2011. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/10/836-public-summary-opinion-orphan-designation-paquinimod-treatment-systemic-sclerosis_en.pdf.

¹³ Kreuter M, Bonella F, Blank N, Siegert E, Henes J, Worm M et al. Predictors for the development of systemic sclerosis associated interstitial lung disease (SSc-ILD) -data from the German SSc-network. Presented at the American Thoracic Society Conference 2019.

¹⁴ Hoffmann-Vold AM, Fretheim H, Halse AK, Seip M, Bitter H, Wallenius M et al. Tracking impact of interstitial lung disease in systemic sclerosis in a complete

nationwide cohort. Am J Respir Crit Care Med 2019; 200(10): 1258-1266.

	Ableitung des Zusatznutzens Für die Nutzenbewertung von Nintedanib bei SSc-ILD liegt mit der Studie SENCIS hochwertige Evidenz (Evidenzstufe Ib) aus der größten jemals im Anwendungsgebiet durchgeführten randomisierten kontrollierten Studie (RCT) vor. Um in dieser seltenen Indikation die benötigte Anzahl von Patienten rekrutieren zu können, war es erforderlich, die SENCIS-Studie in 194 Studienzentren (in 32 Ländern) durchzuführen. Dies verdeutlicht den hohen Aufwand, die vorliegende Evidenz zu generieren. Mit der Stellungnahme werden zusätzliche Analysen vorgelegt, die den im Dossier dargelegten Zusatznutzen von Nintedanib gegenüber der ZVT BSC untermauern. Die im Dossier und in der Stellungnahme vorgelegte Evidenz belegt den therapeutische Nutzen von Nintedanib als Vorteil für die Lungenfunktion, gemessen als FVC. Die FVC bildet im Anwendungsgebiet der SSc-ILD den bewertungsrelevanten Nutzen hinsichtlich Mortalität und Morbidität ab. Die morbiditätsbezogene Wirksamkeit zeigt sich auch durch die im Dossier gezeigten Vorteile für die atemungsbezogenen Symptome Husten und Belastungsdyspnoe (erfasst als UE). Die Abnahme der FVC findet bei SSc-ILD-Patienten bereits frühzeitig und in einem für	von 50,15% (Patienten mit ILD-Fibrosierung unabhängig vom Fibrosierungsgrad)⁶. Daraus ergeben sich insgesamt 4.886 (230 – 10.683) Erwachsene mit SSc-ILD in der GKV. Die vom pharmazeutischen Unternehmer angegebene Spanne ist mit Unsicherheiten behaftet, da die herangezogenen Prävalenzraten insgesamt unterschätzt sind. In der Gesamtschau wird davon ausgegangen, dass die Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation im oberen Bereich der vom pharmazeutischen Unternehmer angegebenen Spanne liegt. In der Gesamtschau ergeben sich negative Effekte für Nintedanib gegenüber BSC in den Endpunkten VAS Darmprobleme des SHAQ und Abbruch wegen UE. Aufgrund der für Nintedanib berichteten gastrointestinalen Nebenwirkungen ist zu vermuten, dass der beobachtete negative Effekt der Kategorie Morbidität bei der VAS Darmprobleme ebenfalls zumindest teilweise auf die Nebenwirkungen von Nintedanib und nicht allein auf Veränderungen in der krankheitsspezifischen Symptomatik zurückzuführen ist. In Anbetracht der positiven Zulassungsentscheidung und unter Abwägung der vorliegenden Daten kommt der G-BA im vorliegenden Fall zu dem Schluss, dass die festgestellten Nachteile von Nintedanib + BSC gegenüber Placebo + BSC nicht zur Ableitung eines geringeren Nutzens führen. In der Gesamtbewertung
--	---	--

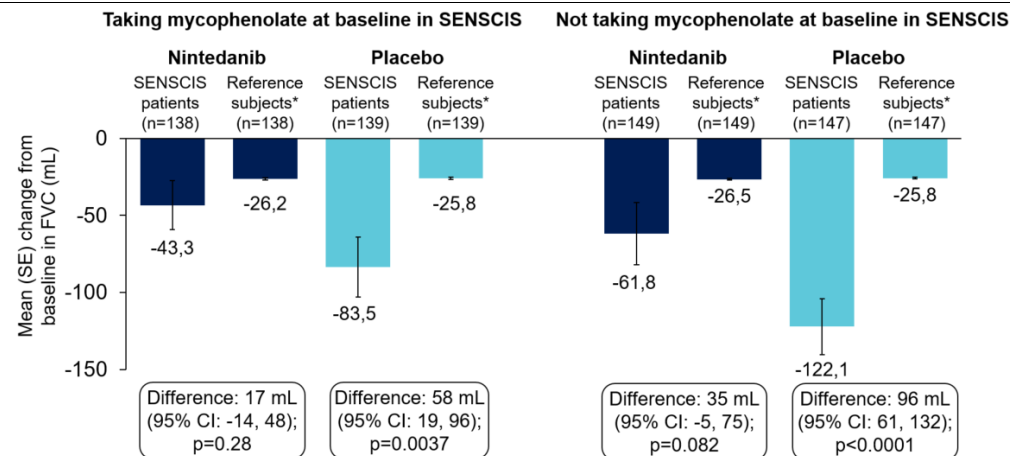
Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

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)
	den Krankheitsverlauf kritischen Ausmaß statt. Nintedanib modifiziert durch einen anhaltenden Therapieeffekt diesen Verlauf, wodurch ein mittelbarer Effekt auf die SSc-ILD-assoziierte Mortalität zu erwarten ist. Den Vorteilen von Nintedanib stehen Nachteile gegenüber, die sich aufgrund der gastrointestinalen Nebenwirkungen ergeben. Diese zeigen sich für nicht-schwerwiegenden UE, die zum Therapieabbruch führen wie auch für gastrointestinale Ereignisse, insbesondere Diarrhöen. Das UE Diarrhö ist aufgrund effektiver Behandlungsmöglichkeiten gut handhabbar. Der beobachtete Nachteil für schwere Diarrhöen machte keine Hospitalisierung erforderlich, was hinsichtlich der Bewertung der geringeren Schwere in der Gewichtung zu berücksichtigen ist. Für die Gesamtraten der UE und der schwerwiegenden UE (SUE) liegen keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor. Die beobachtete erhöhte Abbruchrate beruht auf nicht-schwerwiegenden Ereignissen und wird als nicht mehr, als geringfügiger Nachteil erachtet. In der Gesamtschau der dargestellten Ergebnisse und unter Berücksichtigung der Aussagekraft der vorgelegten Nachweise ergibt sich für Nintedanib ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Mit Nintedanib ist für Patienten mit SSc-ILD erstmals eine zugelassene Therapie im Anwendungsgebiet verfügbar. Nintedanib stellt als gezielte antifibrotische Therapie mit erwiesener Wirksamkeit auf die Lungenfunktion eine entscheidende Behandlungsoption für die betroffenen Patienten dar.	kommt der G-BA daher zu dem Ergebnis, dass ein Zusatznutzen von Nintedanib gegenüber BSC für die Behandlung erwachsener Patienten mit SSc-ILD nicht belegt ist.

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)
	Die Ergebnisse zum Zusatznutzen sind insbesondere auch vor dem Hintergrund der Schwere und Seltenheit der Erkrankung sowie der limitierten Therapieoptionen zu bewerten.	
	2 Patientenrelevanter Nutzen von Nintedanib bei SSc-ILD Für Patienten mit SSc-ILD stellen Atemnot, Husten, Müdigkeit und eingeschränkte körperliche Belastbarkeit die Hauptsymptome der Erkrankung dar und bilden die krankheitsspezifische Morbidität (Xanthouli et al., 2018; Molgat-Seon et al., 2019). Im Anwendungsgebiet der SSc-ILD stellt die FVC den am besten geeigneten Endpunkt zur Abbildung des therapielevanten Nutzens in klinischen Studien dar. Andere ähnlich geeignete Erhebungsinstrumente existieren derzeit nicht (Saketkoo et al., 2014). Die FVC zeichnet sich durch Validität und Reproduzierbarkeit als besonders geeignetes Messinstrument aus (Wells, 2013). Als Funktionsparameter der Atmung als lebenswichtiger und krankheitsbezogener Vitalfunktion bildet die FVC auch unmittelbar die ILD-spezifische Morbidität ab. Darüber hinaus ist der Endpunkt FVC als Surrogat bei Patienten mit Lungenfibrose anerkannt (Food and Drug Administration, 2020). Bei seltenen Erkrankungen sind Surrogatendpunkte wichtig, um den Nutzen einer Therapie mit erhöhter Effizienz in einem vertretbaren zeitlichen Rahmen darstellen zu können (Bujkiewicz et al., 2019). Im Anwendungsgebiet der ILD wird die FVC als bester Parameter für den Progress der ILD und als angemessenes Surrogat für Mortalität wahrgenommen (Wells, 2013; Karimi-Shah & Chowdhury, 2015; Paterniti et al., 2017).	<i>Jährliche Abnahme der forcierten Vitalkapazität (FVC)</i> Der Endpunkt jährliche Abnahme der forcierten Vitalkapazität (FVC) wurde in der Studie SENSICIS als primärer Endpunkt zu Woche 52 erhoben. Für den Endpunkt jährliche FVC-Abnahme [ml] zeigte sich in der Studie SENSICIS 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.

	2.1 Wirksamkeit von Nintedanib auf die atmungsbezogene Morbidität Vergleich mit dem Lungenfunktionsverlust einer gesunden Referenzpopulation Die SSc-ILD verläuft meist weniger progredient als die IPF oder andere chronische progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankung (PF-ILD). Um die Relevanz des Lungenfunktionsverlusts bei SSc-ILD einzuordnen wurde eine Analyse durchgeführt, die SENSCIS-Patienten mit einer gesunden Referenzpopulation vergleicht. Die im Folgenden vorgestellte Analyse zeigt, dass Patienten mit SSc-ILD bereits 3,5 Jahre nach dem Auftreten der ersten Raynaud-Symptome und 2,5 Jahre nach ILD-Diagnosestellung einen erheblichen Anteil ihres Lungenvolumens irreversibel verloren haben. Für die Analyse wurde der SENSCIS-Population eine gesunde Kontrollgruppe gegenübergestellt. Hierfür wurden die von Quanjer et al. bei 74.187 gesunden Probanden in 26 Ländern erhobenen FVC-Daten genutzt (Quanjer et al., 2012). Es handelt sich dabei um die Datenbasis, die allgemein auch zur Berechnung des Sollwerts der FVC herangezogen wird. Für jeden Patienten der SENSCIS-Studie wurde ein nach Geschlecht, Alter, Größe und Ethnizität entsprechender FVC-Erwartungswert für eine nicht an SSc-ILD erkrankte Person zu Baseline und zu Woche 52 ermittelt. Untersucht wurden der FVC-Unterschied zu Studienbeginn und nach 52 Wochen, sowie die Veränderungsrate in diesem Zeitraum (Tabelle 3). Die vergleichende Analyse zeigt, dass die Behandlung mit Nintedanib unabhängig von einer Begleitbehandlung mit Mycophenolat (MMF) den FVC-Verlust an die FVC-Abnahme im natürlichen Verlauf annähert (Tabelle 3, Abbildung 1). <i>Tabelle 3: FVC von SENSCIS-Patienten im Vergleich zu einer gesunden Referenzpopulation</i>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
--	--	---

SENSCIS Gesamtpopulation	Nintedanib		Placebo	
	SENSCIS Patienten (N=287)	Referenz- population	SENSCIS Patienten (N=286)	Referenz- population
FVC-Ausgangswert (Baseline)				
FVC [ml], Mittelwert (SD)	2460 (737)	3403 (787)	2544 (817)	3516 (887)
Differenz [95% KI]; p-Wert	944 [869; 1018]; p<0,0001		973 [894; 1052]; p<0,0001	
FVC-zu Woche 52				
FVC [ml], Mittelwert (SD)	2407 (751)	3377 (786)	2440 (800)	3491 (885)
Differenz [95% KI]; p-Wert	970 [888; 1052]; p<0,0001		1050 [967; 1133]; p<0,0001	
FVC-Veränderung gegenüber dem Ausgangswert zu Woche 52				
FVC [ml], Mittelwert (SD)	-52,9 (218,6)	-26,3 (7,9)	-103,4 (224,9)	-25,8 (8,0)
Differenz [95% KI]; p-Wert	26,6 [1,2; 52,0]; p=0,04		77,5 [51,4; 103,7]; p<0,0001	
Die Berechnung erfolgte mittels der in der Publikation angegebenen Referenzgleichungen. Fehlende Werte wurden modellbasiert unter Verwendung des primären Analysemodells der SENSCIS-Studie (Random Slope and Intercept Model) imputiert (dies betraf 13% der Werte bei Woche 52). Aus Gründen vereinfachter Berechnung mit Referenzgleichungen wurden nur Patienten im Alter von 25 Jahren und älter betrachtet (dies führte zum Ausschluss von 3 Patienten). Differenzen werden mit 95%-Konfidenzintervallen angegeben. P-Werte basieren auf gepaarten t-Tests.				
FVC: Forcierte Vitalkapazität, KI: Konfidenzintervall; SD: Standardabweichung				



Missing values at week 52 in SENSICIS were imputed using estimated values from the primary analysis; *Reference subjects were not taking Nintedanib, Placebo or MMF.

Abbildung 1: FVC-Veränderung gegenüber dem Ausgangswert zu Woche 52 von SENSICIS-Patienten gegenüber einer gesunden Referenzpopulation

Die Analyse macht eindrücklich deutlich, dass ein klinisch relevanter pulmonaler Prozess bereits früh im Krankheitsverlauf beginnt. Dies unterstützt die Annahme, dass Patienten mit SSc-ILD von einer frühzeitigen antifibrotischen Therapie profitieren können, die den Krankheitsprogress verlangsamt und den Verlauf der Lungenfunktion der natürlichen Abnahme der FVC relevant annähert.

Nintedanib übt einen anhaltenden positiven Effekt auf die Lungenfunktion aus, wie die in Modul 4 des Dossiers dargestellten Daten zur jährlichen FVC-Abnahme über die Gesamtstudiendauer zeigen. Dies wird auch durch eine erste Interimsanalyse der einarmigen Verlängerungsstudie SENSICIS-ON bestätigt, in der Patienten, die aus dem Nintedanib-Arm der SENSICIS-Studie in die SENSICIS-ON-Studie gewechselt sind, nach weiteren 52 Wochen eine FVC-Abnahme gegenüber Baseline von nur 58,3 ml aufweisen (Abbildung 2) (Allanore et al., 2020).

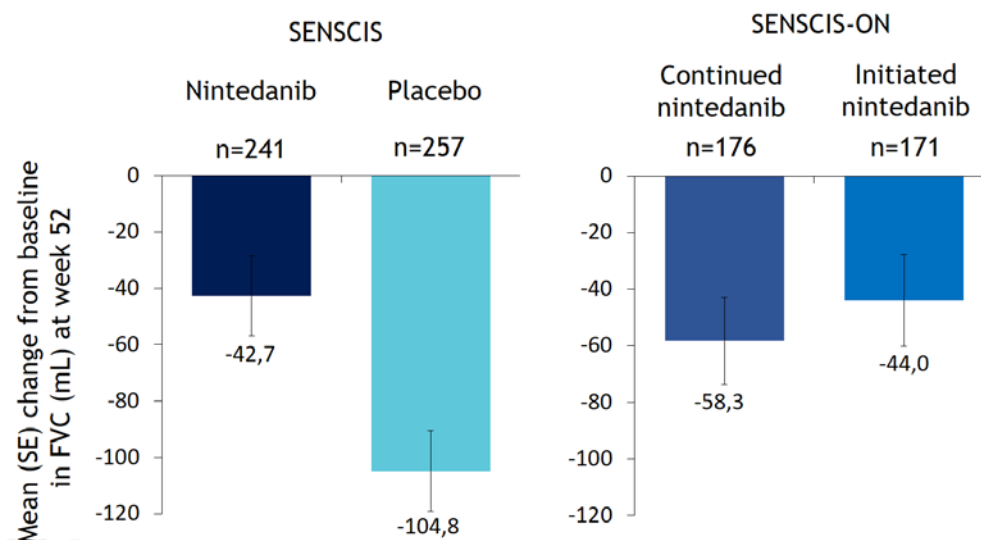


Abbildung 2 modifiziert nach Allanore et al.: SENSICIS-ON: Änderung der FVC (ml) gegenüber Baseline über 52 Wochen

2.2 Patientenrelevanz der FVC-Abnahme hinsichtlich Mortalität

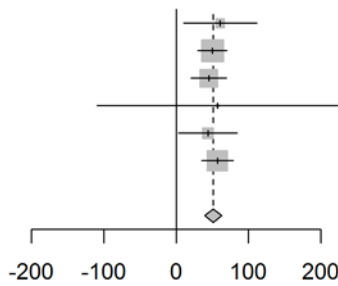
Die Mortalität einer Erkrankung ist von höchster Relevanz für Patienten. Ein direkter Nachweis eines Überlebensvorteils kann insbesondere bei seltenen Erkrankungen durch nicht realisierbare Studienlaufzeiten oder geringe Patientenzahl nicht umsetzbar sein. In dieser Situation kann ein valider Surrogatendpunkt den eigentlichen Endpunkt Mortalität ersetzen.

Geeignete Studien zur Validierung der FVC als Surrogat für Mortalität sind für die seltene Erkrankung der SSc-ILD nicht ausreichend verfügbar. Für die angrenzenden Krankheitsentitäten IPF und chronische PF-ILD liegen randomisierte placebokontrollierte Studien vor, die für eine gemeinsame Validierung herangezogen werden können.

Wenngleich die Ursachen und die Verläufe zwischen den verschiedenen ILD variieren, werden diese Erkrankungen durch ihre interstitielle Fibrose und restriktive Ventilationsstörung geeint.

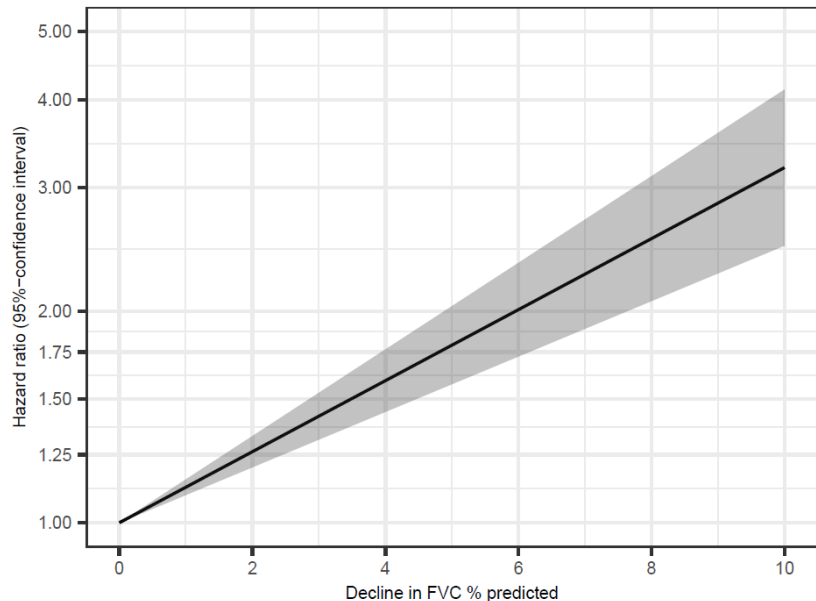
Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

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)																					
	Dies zeigt sich auch durch die konsistente indikationsübergreifende Wirksamkeit von Nintedanib auf die FVC-Abnahme. Unabhängig von der zugrundeliegenden ILD liegt der relative Behandlungseffekt bei ca. 50% (Abbildung 3, methodische Informationen im Anhang). Study 95%-CI Weight <table> <tbody> <tr> <td>1199.030 (TOMORROW)</td> <td>60.78 [10.21; 111.36]</td> <td>5.4%</td> </tr> <tr> <td>1199.032 (INPULSIS 1)</td> <td>50.17 [30.05; 70.30]</td> <td>34.3%</td> </tr> <tr> <td>1199.034 (INPULSIS 2)</td> <td>44.95 [20.33; 69.57]</td> <td>22.9%</td> </tr> <tr> <td>1199.187</td> <td>57.20 [-109.54; 223.93]</td> <td>0.5%</td> </tr> <tr> <td>1199.214 (SENSCIS)</td> <td>43.89 [3.18; 84.60]</td> <td>8.4%</td> </tr> <tr> <td>1199.247 (INBUILD)</td> <td>56.96 [34.88; 79.04]</td> <td>28.5%</td> </tr> <tr> <td>Fixed effect model</td> <td>51.00 [39.21; 62.78]</td> <td>100.0%</td> </tr> </tbody> </table> Heterogeneity: $I^2 = 0\%$, $\tau^2 = 0$, $p = 0.98$ -200 -100 0 100 200 Relative treatment effect (%)  IPF (TOMORROW 150mg, INPULSIS 1 + 2, 1199.187), SSc ILD (SENSCIS), PF ILD (INBUILD) <i>Abbildung 3: Relativer Effekt von Nintedanib gegenüber Placebo auf die jährliche FVC-Abnahme (ml/Jahr) über 52 Wochen über die Indikationen hinweg</i> Um den mittelbaren Effekt von Nintedanib auf das Überleben von ILD-Patienten abzubilden, wurde ein gemeinsamer Analyseansatz für die Indikationsgebiete IPF, chronische PF-ILD und SSc-ILD als geeignet erachtet.	1199.030 (TOMORROW)	60.78 [10.21; 111.36]	5.4%	1199.032 (INPULSIS 1)	50.17 [30.05; 70.30]	34.3%	1199.034 (INPULSIS 2)	44.95 [20.33; 69.57]	22.9%	1199.187	57.20 [-109.54; 223.93]	0.5%	1199.214 (SENSCIS)	43.89 [3.18; 84.60]	8.4%	1199.247 (INBUILD)	56.96 [34.88; 79.04]	28.5%	Fixed effect model	51.00 [39.21; 62.78]	100.0%	
1199.030 (TOMORROW)	60.78 [10.21; 111.36]	5.4%																					
1199.032 (INPULSIS 1)	50.17 [30.05; 70.30]	34.3%																					
1199.034 (INPULSIS 2)	44.95 [20.33; 69.57]	22.9%																					
1199.187	57.20 [-109.54; 223.93]	0.5%																					
1199.214 (SENSCIS)	43.89 [3.18; 84.60]	8.4%																					
1199.247 (INBUILD)	56.96 [34.88; 79.04]	28.5%																					
Fixed effect model	51.00 [39.21; 62.78]	100.0%																					

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)																																										
	Mittels eines verbundenen Modells für Longitudinal- und Ereigniszeitdaten wurde die Assoziation zwischen FVC-Verläufen und dem Überleben auf Basis der genannten Studien untersucht (Methodenbeschreibung im Anhang). Die Ergebnisse sind in Tabelle 4 und Abbildung 4 dargestellt. <i>Tabelle 4: Assoziation zwischen FVC-Änderung (% des Sollwertes) und Sterberisiko über 52 Wochen</i> <table><tr><td>Studienpool ^a</td><td>Placebo (N^b =1173)</td><td>Nintedanib (N^b =1380)</td></tr><tr><td colspan="3">Longitudinales Submodell</td></tr><tr><td colspan="3">Endpunkt: FVC-Abnahmerate</td></tr><tr><td>Jährliche FVC-Änderung (% des Sollwertes) in der Placebo-Gruppe [95%-KI]</td><td colspan="2">-5,342 (-5,816; -4,868)</td></tr><tr><td>Unterschied im Nintedanib-Arm (% des Sollwertes) [95%-KI]; p-Wert</td><td colspan="2">2,842 (2,197, 3,486) <0,0001</td></tr><tr><td colspan="3">Ereigniszeit-bezogenes Submodell</td></tr><tr><td colspan="3">Endpunkt: Zeit bis zum Tod</td></tr><tr><td>Anzahl der Patienten mit Ereignis (%)</td><td>65 (5,5%)</td><td>63 (4,6%)</td></tr><tr><td>Anzahl der zensierten Patienten (%)</td><td>1108 (94,5%)</td><td>1317 (95,4%)</td></tr><tr><td colspan="3">Assoziation zwischen der jährlichen FVC-Abnahme und Sterberisiko</td></tr><tr><td>HR [95%-KI] Abnahme um 1 Prozentpunkt (% des Sollwertes)</td><td colspan="2">1,12 (1,10; 1,15)</td></tr><tr><td>HR [95% KI] Abnahme um 5 Prozentpunkte (% des Sollwertes)</td><td colspan="2">1,79 (1,57; 2,03)</td></tr><tr><td>HR [95%-KI] Abnahme um 10 Prozentpunkte (% des Sollwertes)</td><td colspan="2">3,20 (2,48; 4,14)</td></tr><tr><td>p-Wert</td><td colspan="2"><0,0001</td></tr></table> Quelle: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020) a: IPF: TOMORROW 150mg, INPULSIS 1 + 2, 1199.187, SSc-ILD: SENSCIS, chronische PF-ILD: INBUILD b: Anzahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten	Studienpool ^a	Placebo (N ^b =1173)	Nintedanib (N ^b =1380)	Longitudinales Submodell			Endpunkt: FVC-Abnahmerate			Jährliche FVC-Änderung (% des Sollwertes) in der Placebo-Gruppe [95%-KI]	-5,342 (-5,816; -4,868)		Unterschied im Nintedanib-Arm (% des Sollwertes) [95%-KI]; p-Wert	2,842 (2,197, 3,486) <0,0001		Ereigniszeit-bezogenes Submodell			Endpunkt: Zeit bis zum Tod			Anzahl der Patienten mit Ereignis (%)	65 (5,5%)	63 (4,6%)	Anzahl der zensierten Patienten (%)	1108 (94,5%)	1317 (95,4%)	Assoziation zwischen der jährlichen FVC-Abnahme und Sterberisiko			HR [95%-KI] Abnahme um 1 Prozentpunkt (% des Sollwertes)	1,12 (1,10; 1,15)		HR [95% KI] Abnahme um 5 Prozentpunkte (% des Sollwertes)	1,79 (1,57; 2,03)		HR [95%-KI] Abnahme um 10 Prozentpunkte (% des Sollwertes)	3,20 (2,48; 4,14)		p-Wert	<0,0001		
Studienpool ^a	Placebo (N ^b =1173)	Nintedanib (N ^b =1380)																																										
Longitudinales Submodell																																												
Endpunkt: FVC-Abnahmerate																																												
Jährliche FVC-Änderung (% des Sollwertes) in der Placebo-Gruppe [95%-KI]	-5,342 (-5,816; -4,868)																																											
Unterschied im Nintedanib-Arm (% des Sollwertes) [95%-KI]; p-Wert	2,842 (2,197, 3,486) <0,0001																																											
Ereigniszeit-bezogenes Submodell																																												
Endpunkt: Zeit bis zum Tod																																												
Anzahl der Patienten mit Ereignis (%)	65 (5,5%)	63 (4,6%)																																										
Anzahl der zensierten Patienten (%)	1108 (94,5%)	1317 (95,4%)																																										
Assoziation zwischen der jährlichen FVC-Abnahme und Sterberisiko																																												
HR [95%-KI] Abnahme um 1 Prozentpunkt (% des Sollwertes)	1,12 (1,10; 1,15)																																											
HR [95% KI] Abnahme um 5 Prozentpunkte (% des Sollwertes)	1,79 (1,57; 2,03)																																											
HR [95%-KI] Abnahme um 10 Prozentpunkte (% des Sollwertes)	3,20 (2,48; 4,14)																																											
p-Wert	<0,0001																																											

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)
	FVC: Forcierte Vitalkapazität; HR: Hazard Ratio; IPF: Idiopathic Pulmonary Fibrosis (Idiopathische Lungenfibrose), KI: Konfidenzintervall; PF-ILD: Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease (Progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankung); SSc-ILD: Systemic Sclerosis-associated Interstitial Lung Disease (Interstitielle Lungenerkrankung bei systemischer Sklerose)  Abbildung 4: Zusammenhang zwischen FVC-Abnahme (% des Sollwertes) und Mortalitätsrisiko Die Ergebnisse dieser Validierungsanalyse belegen, dass die FVC-Abnahme mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko für Patienten mit ILD verbunden ist.	

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)
	Die vorgelegte Evidenz entspricht mindestens der Stufe 2 der Endpunkt-Surrogat-Kriterien nach Taylor und Elston: „<i>evidence demonstrating a consistent association between surrogate outcome and final patient-related outcome (from epidemiological/observational studies)</i>“ (Taylor & Elston, 2009). Die vorgelegte Analyse stellt in der vorliegenden Evidenzsituation den bestmöglichen Ansatz zur Validierung der FVC als Surrogat zur Einschätzung der Mortalität bei SSc-ILD dar. In der Beurteilung der Patientenrelevanz der FVC-Abnahme bedeutet dies, dass für Patienten mit SSc-ILD durch die Behandlung mit Nintedanib mittelbar ein geringeres Mortalitätsrisiko zu erwarten ist. Damit können wichtige patientenrelevante Auswertungen mit Übertragbarkeit auf die SSc-ILD vorgelegt werden, die für die Bewertung des Zusatznutzens von Nintedanib bedeutsam sind, und die bereits im Dossier dargelegte Patientenrelevanz des Endpunkts FVC weiter stärken.	
	3 Einordnung der unerwünschten Ereignisse 3.1 Übergeordnete Betrachtung In der übergeordneten Betrachtung der Nebenwirkungen in der Studie SENCIS sind für die Gesamtraten der UE und der SUE weder in der Gesamtpopulation noch in der Non-MMF-Population Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zu beobachten. Für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führten, zeigt sich ein Nachteil für Nintedanib, dessen Ausmaß das IQWiG als nicht mehr als geringfügig	<u>Nebenwirkungen</u> Für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) zeigte sich in der Studie SENCIS kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Nintedanib + BSC und Placebo + BSC. Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs wurde in der Studie SENCIS ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Nintedanib + BSC gegenüber von Placebo + BSC festgestellt, der

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)																																																							
	einstuft und mit keinem Anhaltspunkt für einen höheren Schaden belegt, ausgehend von der Annahme, dass der Endpunkt der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zuzuordnen sei. Dies bestätigt eine neue Analyse der SUE, die zum Therapieabbruch führten (Tabelle 5). Entsprechend handelt es sich bei den UE, die der Erhöhung der Abbruchrate zugrunde liegen um nicht-schwerwiegende Ereignisse (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020). <i>Tabelle 5: Ergebnisse für die Gesamtrate SUE, die zum Therapieabbruch führten</i> <table><tr><th rowspan="2">SENSCIS</th><th colspan="2">Nintedanib</th><th colspan="2">Placebo</th><th colspan="2">Behandlungseffekt Nintedanib vs. Placebo</th></tr><tr><th>N^a</th><th>n^b (%)</th><th>N^a</th><th>n^b (%)</th><th>RR^c [95%-KI]</th><th>p-Wert^d</th></tr><tr><td colspan="7">Gesamtpopulation</td></tr><tr><td>52 Wochen</td><td>288</td><td>11 (3,8)</td><td>288</td><td>16 (5,6)</td><td>0,69 [0,32; 1,46]</td><td>0,324</td></tr><tr><td>Gesamtstudiendauer</td><td>288</td><td>12 (4,2)</td><td>288</td><td>20 (6,9)</td><td>0,60 [0,30; 1,20]</td><td>0,146</td></tr><tr><td colspan="7">Non-MMF-Population</td></tr><tr><td>52 Wochen</td><td>149</td><td>8 (5,4)</td><td>148</td><td>11 (7,4)</td><td>0,72 [0,30; 1,74]</td><td>0,468</td></tr><tr><td>Gesamtstudiendauer</td><td>149</td><td>9 (6,0)</td><td>148</td><td>13 (8,8)</td><td>0,69 [0,30; 1,56]</td><td>0,367</td></tr></table> Quelle: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020) a: Anzahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten b: Anzahl der Patienten mit Ereignis c: RR [95%-KI] berechnet mittels der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Ein RR größer eins zeigt ein höheres Risiko an, ein Ereignis unter Nintedanib im Vergleich zu Placebo zu erleiden. d: p-Wert berechnet mittels Chi-Quadrat-Test.	SENSCIS	Nintedanib		Placebo		Behandlungseffekt Nintedanib vs. Placebo		N ^a	n ^b (%)	N ^a	n ^b (%)	RR ^c [95%-KI]	p-Wert ^d	Gesamtpopulation							52 Wochen	288	11 (3,8)	288	16 (5,6)	0,69 [0,32; 1,46]	0,324	Gesamtstudiendauer	288	12 (4,2)	288	20 (6,9)	0,60 [0,30; 1,20]	0,146	Non-MMF-Population							52 Wochen	149	8 (5,4)	148	11 (7,4)	0,72 [0,30; 1,74]	0,468	Gesamtstudiendauer	149	9 (6,0)	148	13 (8,8)	0,69 [0,30; 1,56]	0,367	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 SENCIS 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. Für die Endpunkte Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC) und Gefäßerkrankungen (SOC) wurde in der Studie SENCIS jeweils ein statistisch signifikanter Nachteil von Nintedanib + BSC gegenüber Placebo + BSC festgestellt. Es ist jedoch fraglich, ob der negative Effekt im SOC Gefäßerkrankungen der Kategorie Nebenwirkungen zuzuordnen ist oder möglicherweise Symptome der Erkrankung SSc-ILD abbildet. Die UEs in den SOC's Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Stoffwechsel- und
SENSCIS	Nintedanib		Placebo		Behandlungseffekt Nintedanib vs. Placebo																																																				
	N ^a	n ^b (%)	N ^a	n ^b (%)	RR ^c [95%-KI]	p-Wert ^d																																																			
Gesamtpopulation																																																									
52 Wochen	288	11 (3,8)	288	16 (5,6)	0,69 [0,32; 1,46]	0,324																																																			
Gesamtstudiendauer	288	12 (4,2)	288	20 (6,9)	0,60 [0,30; 1,20]	0,146																																																			
Non-MMF-Population																																																									
52 Wochen	149	8 (5,4)	148	11 (7,4)	0,72 [0,30; 1,74]	0,468																																																			
Gesamtstudiendauer	149	9 (6,0)	148	13 (8,8)	0,69 [0,30; 1,56]	0,367																																																			

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)																																																																								
	KI: Konfidenzintervall; MMF: Mycophenolat Mofetil/Mycophenolsäure als Natriumsalz; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); RR: Risk Ratio (Relatives Risiko); UE: unerwünschtes Ereignis In der Non-MMF-Population war auch die Anzahl der Patienten, die ein SUE erfuhren, numerisch geringer als in der Placebogruppe. Zusammengefasst zeigt sich in der Studie SENSICIS für Nintedanib gegenüber Placebo insgesamt keine relevante Erhöhung von Nebenwirkungen. Auch über die Anwendungsgebiete hinweg zeigt sich ein konsistentes Sicherheitsprofil (Tabelle 6). <i>Tabelle 6: Unerwünschte Ereignisse von Nintedanib versus Placebo – ILD indikationsübergreifend zu Woche 52</i> <table><tr><th colspan="8">Anzahl der Patienten mit Ereignis: N (%)</th></tr><tr><th colspan="2">IPF INPULSIS 1 + 2 (gepoolte Analyse)</th><th colspan="2">PF-ILD INBUILD</th><th colspan="2">SSc-ILD SENSICIS Gesamtpopulation</th><th colspan="2">SSc-ILD SENSICIS Non-MMF-Population</th></tr><tr><th>Nintedanib (n=638)</th><th>Placebo (n=423)</th><th>Nintedanib (n=332)</th><th>Placebo (n=331)</th><th>Nintedanib (n=288)</th><th>Placebo (n=288)</th><th>Nintedanib (n=149)</th><th>Placebo (n=148)</th></tr><tr><td colspan="8">Gesamtrate UE</td></tr><tr><td>609 (95,5)</td><td>379 (89,6)</td><td>317 (95,5)</td><td>296 (89,4)</td><td>283 (98,3)</td><td>276 (95,8)</td><td>147 (98,7)</td><td>141 (95,3)</td></tr><tr><td colspan="8">Gesamtrate SUE</td></tr><tr><td>194 (30,4)</td><td>127 (30,0)</td><td>107 (32,2)</td><td>110 (33,2)</td><td>69 (24,0)</td><td>62 (21,5)</td><td>33 (22,1)</td><td>40 (27,0)</td></tr><tr><td colspan="8">Therapieabbruch aufgrund UE</td></tr><tr><td>123 (19,3)</td><td>55 (13,0)</td><td>65 (19,6)</td><td>34 (10,3)</td><td>46 (16,0)</td><td>25 (8,7)</td><td>31 (20,8)</td><td>16 (10,8)</td></tr></table>	Anzahl der Patienten mit Ereignis: N (%)								IPF INPULSIS 1 + 2 (gepoolte Analyse)		PF-ILD INBUILD		SSc-ILD SENSICIS Gesamtpopulation		SSc-ILD SENSICIS Non-MMF-Population		Nintedanib (n=638)	Placebo (n=423)	Nintedanib (n=332)	Placebo (n=331)	Nintedanib (n=288)	Placebo (n=288)	Nintedanib (n=149)	Placebo (n=148)	Gesamtrate UE								609 (95,5)	379 (89,6)	317 (95,5)	296 (89,4)	283 (98,3)	276 (95,8)	147 (98,7)	141 (95,3)	Gesamtrate SUE								194 (30,4)	127 (30,0)	107 (32,2)	110 (33,2)	69 (24,0)	62 (21,5)	33 (22,1)	40 (27,0)	Therapieabbruch aufgrund UE								123 (19,3)	55 (13,0)	65 (19,6)	34 (10,3)	46 (16,0)	25 (8,7)	31 (20,8)	16 (10,8)	Ernährungsstörungen und Gefäßerkrankungen waren jeweils zum überwiegenden Teil nicht schwerwiegend. Die UEs im PT Diarrhö werden hingegen als schwerwiegende Nebenwirkungen (CTCAE ≥ 3) eingestuft. In der Gesamtschau ergeben sich negative Effekte für Nintedanib gegenüber BSC.
Anzahl der Patienten mit Ereignis: N (%)																																																																										
IPF INPULSIS 1 + 2 (gepoolte Analyse)		PF-ILD INBUILD		SSc-ILD SENSICIS Gesamtpopulation		SSc-ILD SENSICIS Non-MMF-Population																																																																				
Nintedanib (n=638)	Placebo (n=423)	Nintedanib (n=332)	Placebo (n=331)	Nintedanib (n=288)	Placebo (n=288)	Nintedanib (n=149)	Placebo (n=148)																																																																			
Gesamtrate UE																																																																										
609 (95,5)	379 (89,6)	317 (95,5)	296 (89,4)	283 (98,3)	276 (95,8)	147 (98,7)	141 (95,3)																																																																			
Gesamtrate SUE																																																																										
194 (30,4)	127 (30,0)	107 (32,2)	110 (33,2)	69 (24,0)	62 (21,5)	33 (22,1)	40 (27,0)																																																																			
Therapieabbruch aufgrund UE																																																																										
123 (19,3)	55 (13,0)	65 (19,6)	34 (10,3)	46 (16,0)	25 (8,7)	31 (20,8)	16 (10,8)																																																																			

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>																	
	<table><tr><th colspan="8">Therapieabbruch aufgrund SUE</th></tr><tr><td>50 (7,8)</td><td>44 (10,4)</td><td>28 (8,4)</td><td>29 (8,8)</td><td>11 (3,8)</td><td>16 (5,6)</td><td>8 (5,4)</td><td>11 (7,4)</td></tr></table> Quelle: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020) Die Studiendauer in den INPULSIS-Studien betrug nur 52 Wochen, daher wird zum studienübergreifenden Vergleich der Auswertungszeitpunkt 52 Wochen herangezogen. IPF: Idiopathic Pulmonary Fibrosis (Idiopathische Lungenfibrose); MMF: Mycophenolat Mofetil/Mycophenolsäure als Natriumsalz; PF-ILD: Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease (Progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankung); SSc-ILD: Systemic Sclerosis-associated Interstitial Lung Disease (Interstitielle Lungenerkrankung bei systemischer Sklerose); SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis 3.2 Einordnung des UE Diarrhö Nintedanib zeigt den für die Wirkstoffklasse typischen Nebenwirkungsschwerpunkt im gastrointestinalen Bereich. Das Leitereignis ist hierbei die Diarrhö. Die Diarrhö stellt eine aus den mit Nintedanib durchgeführten randomisierten klinischen Studien bekannte Nebenwirkung dar, die im klinischen Alltag gut behandelt werden kann. Bisherige Informationen aus vorliegenden RCT zeigen, dass bei den meisten Patienten die UE Diarrhö einen milden bis moderaten Verlauf nimmt und die Therapie mit Nintedanib für die überwiegende Anzahl der Patienten langfristig fortgeführt werden kann. In der Studie SENSICIS wurde das Ereignis einer Diarrhö wie auch deren Handhabung in der Gesamtpopulation bis zu Woche 52 intensiv untersucht, da es bei Patienten mit einer SSc-ILD auch zu einer gastrointestinalen Beteiligung durch die Grunderkrankung kommen kann (Seibold et al., 2020). Eine gesonderte Auswertung dieser UE ist daher unter Sicherheitsaspekten von erhöhter Bedeutung.	Therapieabbruch aufgrund SUE								50 (7,8)	44 (10,4)	28 (8,4)	29 (8,8)	11 (3,8)	16 (5,6)	8 (5,4)	11 (7,4)	
Therapieabbruch aufgrund SUE																		
50 (7,8)	44 (10,4)	28 (8,4)	29 (8,8)	11 (3,8)	16 (5,6)	8 (5,4)	11 (7,4)											

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)
	Auf folgende Kriterien zur Beurteilung der Diarrhö bei SSc-ILD-Patienten wird nachfolgend eingegangen: Häufigkeit und Schweregrad der Diarrhö, Möglichkeiten zur Behandlung der Diarrhö sowie Einfluss einer Prädisposition zu gastrointestinalen Ereignissen auf das UE Diarrhö. Häufigkeit und Schweregrad der Diarrhö Die unter Nintedanib-Behandlung über 52 Wochen aufgetretenen Diarrhöen wiesen bei über 94% der Patienten eine milde oder moderate Ausprägung auf (Seibold et al., 2020). Von den im Nintedanib-Arm über 52 Wochen berichteten Diarrhö-Ereignissen wiesen über 92% einen Grad von 1 oder 2 auf (Erhöhung um <4 bzw. 4-6 Stühlen/Tag gegenüber Baseline), erhoben nach Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). 7,7% der wurden als CTCAE-Grad 3 entsprechend der Definition des Studienprotokolls klassifiziert (Erhöhung um ≥7 Stühle/Tag gegenüber Baseline oder Inkontinenz) (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020). Wie auch in der IQWiG-Dossierbewertung angemerkt, weicht die Definition in SENSICIS von der CTCAE-Definition ab. Die Definition in SENSICIS erfasst unter Grad 3 keine Indikation zur Krankenhauseinweisung. Eine Hospitalisierung bzw. deren Verlängerung wurde in SENSICIS als SUE separat berichtet und trat in beiden Studienarmen bei jeweils zwei Diarrhö-Ereignissen auf. Diarrhöen des CTCAE-Schweregrads 4 oder 5 traten nicht auf. Der Schweregrad 3 in der Studie SENSICIS ist daher nicht einem schwerwiegenden UE gleichzusetzen und beinhaltet dadurch eine deutlich geringere Gewichtung in der Bewertungsrelevanz. Die meisten Patienten werden nach Therapieinitiierung mit Nintedanib innerhalb der ersten 3 Monate aufgrund einer Diarrhö symptomatisch, wobei der zeitliche	

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)
	Schwerpunkt innerhalb der ersten 4 Wochen liegt. Insgesamt blieb es für die Hälfte der Patienten bei einem einmaligen Ereignis (Seibold et al., 2020). Das bedeutet, dass der Zeitpunkt des Auftretens der Diarrhö und die daraus resultierende Maßnahme für gewöhnlich antizipiert werden kann und die Patienten im Fall einer erneuten Diarrhö gut damit umgehen können. Das Vorgehen bei Diarrhö sollte mit dem Patienten vor Therapieeinleitung mit Nintedanib besprochen werden und ist Grundvoraussetzung für eine erfolgreiche und rasche UE-Behandlung. Behandlung der Diarrhö im klinischen Alltag Als therapeutische Möglichkeiten zur Behandlung der Diarrhö kommen je nach Schweregrad verschiedene Optionen in Betracht. Dazu zählen eine symptomatische Therapie mit Antidiarrhoika, wie z.B. Loperamid, eine (vorübergehende) Therapieunterbrechung und/oder eine (vorübergehende) Dosisreduktion. Für eine Diarrhö, die mit Nintedanib assoziiert ist, waren im Studienprotokoll exakte Behandlungsanweisungen vorgegeben. Diese Maßnahmen waren effektiv und sollten auch im klinischen Behandlungsalltag von SSc-ILD-Patienten Berücksichtigung finden. Dieser konsequente und erfolgreiche Umgang mit dem Ereignis Diarrhö führte für über 90% der Patienten dazu, dass sie die langfristige Therapie mit Nintedanib fortsetzen konnten. Einfluss einer Prädisposition für gastrointestinale Ereignisse auf das UE Diarrhö SSc-ILD-Patienten können aufgrund einer mit der Grunderkrankung assoziierten gastrointestinalen Beteiligung vermehrt von Symptomen im Bereich des	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

	Verdauungstrakts betroffen sein. Unter Kenntnis dieses Umstands wurden in der Studie SENCIS prädisponierte Patienten gezielt hinsichtlich des gastrointestinalen Nebenwirkungsprofils von Nintedanib untersucht. Patienten wurden als prädisponiert erfasst, wenn sie in der Anamnese oder zu Studienbeginn über Diarrhö, Aufgeblähtsein, Obstipation und/oder Inkontinenz berichteten. Dies traf für etwa 40% der gesamten Patienten in der Studie SENCIS zu. In der Untersuchung von Seibold et al. ließ sich kein Unterschied in der Häufigkeit der Diarrhö bei diesen Patienten im Vergleich zu den Patienten ohne gastrointestinale Prädisposition nachweisen. Daraus lässt sich schließen, dass eine gastrointestinale Manifestation der SSc kein erhöhtes Risiko für eine durch Nintedanib bedingte Diarrhö verursacht. Fazit Damit ergibt sich in der Zusammenschau zur Einordnung des UE Diarrhö, dass dieses für die ganz überwiegende Zahl der Patienten im klinischen Alltag aufgrund der häufig milden/moderaten Verlaufsform gut handhabbar ist, und die Therapie der SSc-ILD mit Nintedanib langfristig fortgeführt werden kann. Vor dem Hintergrund der SSc-ILD als einer mit erhöhter Mortalität assoziierten Erkrankung und dem insgesamt im klinischen Alltag gut handhabbaren Nebenwirkungsprofil ist die Diarrhö als häufige Nebenwirkung zurecht als aufklärungs- und behandlungsrelevant anzusehen, stellt den positiven Effekt von Nintedanib auf den therapielevanten Nutzen jedoch nicht infrage.	In der Gesamtschau ergeben sich negative Effekte für Nintedanib gegenüber BSC in den Endpunkten VAS Darmprobleme des SHAQ und Abbruch wegen UE. Aufgrund der für Nintedanib berichteten gastrointestinalen Nebenwirkungen ist zu vermuten, dass der beobachtete negative Effekt der Kategorie Morbidität bei der VAS Darmprobleme ebenfalls zumindest teilweise auf die Nebenwirkungen von Nintedanib und nicht allein auf Veränderungen in der krankheitsspezifischen Symptomatik zurückzuführen ist. In Anbetracht der positiven Zulassungsentscheidung und unter Abwägung der vorliegenden Daten kommt der G-BA im vorliegenden Fall zu dem Schluss, dass die festgestellten Nachteile von Nintedanib + BSC gegenüber Placebo + BSC nicht zur Ableitung eines geringeren Nutzens führen. In der Gesamtbewertung kommt der G-BA daher zu dem Ergebnis, dass ein Zusatznutzen von Nintedanib gegenüber BSC für die Behandlung erwachsener Patienten mit SSc-ILD nicht belegt ist.
--	---	--

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)
	4 Patientenzahlen Bei der SSc-ILD handelt es sich um eine seltene Erkrankung. Epidemiologische Literatur ist nur in limitiertem Umfang verfügbar. Dieser erwartungsgemäß schwierigen Datenlage wurde bei der Erstellung des Dossiers gezielt mit dem Durchführen einer systematischen Recherche begegnet, die die vorhandene Evidenz zur Fragestellung gesamthaft abbildet. Die Modellierung der Patientenzahlen für Versicherte der gesetzlichen Krankenversicherungen (GKV) in Deutschland im Anwendungsgebiet <i>Interstitielle Lungenerkrankung bei Erwachsenen mit systemischer Sklerose</i> wurde sequentiell in drei Rechenschritten vorgenommen. Grundlage der Rechenschritte bildeten dabei	Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Der pharmazeutische Unternehmer geht von 69.421.785 in Deutschland lebenden Erwachsenen aus. Unter Berücksichtigung eines Anteils GKV-versicherter Patienten von 87,7% ergeben sich 60.860.787 Erwachsene in der GKV. Ausgehend von der durchschnittlichen Prävalenz von 25,97 pro 100.000¹⁵ als Basiswert sowie der niedrigsten (40 pro 1000.000)¹⁶ bzw. höchsten (35 pro 100.000)¹⁷ berichteten Prävalenzrate der SSc wird

¹⁵ Schulz M, Wandrey M, Hering R, Schulz M, Bätzing-Feigenbaum J, Prävalenz seltener Erkrankungen in der ambulanten Versorgung in Deutschland im Zeitraum von 2008 bis 2011. 2015

¹⁶ Deutsches Netzwerk für Systemische Sklerodermie. Patienteninformation. URL: <http://sklerodermie.info/patienteninformation/>.

¹⁷ European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation Paquinimod for the treatment of systemic sclerosis. 2011. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/10/836-public-summary-opinion-orphan-designation-paquinimod-treatment-systemic-sclerosis_en.pdf.

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)
	jeweils Quellen, welche im Zuge der eigens dafür konzipierten systematischen Recherche identifiziert wurden. Die Rechenschritte umfassten dabei im Wesentlichen das Bestimmen der Personen- zahl zu erwachsenen GKV-Versicherten in Deutschland (Schritt 1) sowie das Ableiten der Patientenzahlen erwachsener GKV-Versicherter mit SSc (Schritt 2) und erwachsener GKV-Versicherter mit SSc, welche eine ILD ausbilden (Schritt 3) (Dietrich & Institut für evidenzbasierte Positionierung im Gesundheitswesen, 2020). Das IQWiG folgt dieser sequentiellen Ableitung grundsätzlich, führt jedoch einige Kritikpunkte auf. Diese werden im Folgenden aufgegriffen und die jeweiligen Berechnungsgrundlagen sowie die Sichtweise von BI erläutert. Zu Schritt 2) Zur Prävalenz der SSc in Deutschland wurden insgesamt 4 Quellen identifiziert. Diese umfassen eine Originalarbeit von Schulz et al. basierend auf Daten des Zentralinstituts für die Kassenärztliche Versorgung (ZI) (Schulz et al., 2015) sowie Angaben zur Prävalenz seitens der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) (Wismar et al., 2011), der Deutschen Rheuma-Liga (Deutsche Rheuma-Liga, 2011) und dem DNSS (Deutsches Netzwerk für Systemische	insgesamt vom pharmazeutischen Unternehmer von 15.806 (2.434 - 21.301) erwachsenen Patienten mit SSc in der GKV in Deutschland ausgegangen. Für die Berechnung des Anteils der Patienten mit ILD an denen mit SSc verwendet der pharmazeutische Unternehmer die durchschnittliche Prävalenz als Basiswert von 30,90%¹⁸ sowie die niedrige Untergrenze von 9,45% (Patienten mit ILD- Fibrosierung von > 10%)¹⁹ bzw. höchste Obergrenze von 50,15% (Patienten mit ILD-Fibrosierung unabhängig vom Fibrosierungsgrad)⁶. Daraus ergeben sich insgesamt 4.886 (230 – 10.683) Erwachsene mit SSc-ILD in der GKV. Die vom pharmazeutischen Unternehmer angegebene Spanne ist mit Unsicherheiten behaftet, da die herangezogenen Prävalenzraten insgesamt unterschätzt sind. In der Gesamtschau wird davon ausgegangen, dass die Anzahl der Patienten in der

¹⁸ Kreuter M, Bonella F, Blank N, Siegert E, Henes J, Worm M et al. Predictors for the development of systemic sclerosis associated interstitial lung disease (SSc-ILD) -data from the German SSc-network. Presented at the American Thoracic Society Conference 2019.

¹⁹ Hoffmann-Vold AM, Fretheim H, Halse AK, Seip M, Bitter H, Wallenius M et al. Tracking impact of interstitial lung disease in systemic sclerosis in a complete nationwide cohort. Am J Respir Crit Care Med 2019; 200(10): 1258-1266.

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)
	Sklerodermie 2020). Aus den vier identifizierten Quellen wurde aufgrund ihrer Repräsentativität sowie des Umstands, dass es sich dabei um die einzige verfügbare tatsächliche Originalerhebung aus Deutschland handelt, die Publikation von Schulz et al. zur Bildung des Basiswerts herangezogen. Die von Schulz et al. berichtete Prävalenz der SSc von 26 pro 100.000 Personen wurde entsprechend herangezogen, um die Patientenzahl erwachsener GKV-Versicherter zu berechnen. Wie das IQWiG in seiner Nutzenbewertung korrekt feststellt, flossen in die von Schulz et al. berichtete Prävalenz auch Daten von Minderjährigen mit ein. Da unter Minderjährigen von einer geringeren Prävalenz der SSc ausgegangen werden kann, könnte es durch das Übertragen auf die Erwachsenenpopulation nach Ansicht des Instituts zu einer Unterschätzung der tatsächlichen Zahl der Patienten im Anwendungsgebiet gekommen sein. Das Berücksichtigen der Verteilung der SSc bei Minderjährigen und Erwachsenen in einem gesonderten Schritt, wie vom IQWiG vorgeschlagen, ist auf Basis der vorliegenden Informationen nicht möglich. Trotz der Unsicherheit durch Übertragen der vom ZI berichteten Prävalenz auf die Erwachsenenpopulation stellt die Erhebung des ZI nach Ansicht von BI die für die Fragestellung bestverfügbare Evidenz als Grundlage für den Basiswert dar. Mit Blick auf die Daten der Studie des ZI führt das IQWiG weiterhin aus, dass die Diagnosen nach ICD 10 M34.0, M34.8 und M34.9 in die Modellierung der Patientenzahl im Anwendungsgebiet eingeflossen sind, nicht aber nach ICD 10 M34.1 („CR(E)ST-Syndrom“) und M34.2 „Systemische Sklerose, durch Arzneimittel oder chemische Substanzen induziert“. Diagnosen nach ICD 10 M34.2 waren dabei von der Studie des ZI nicht erfasst, Diagnosen nach M34.1 gesondert von den übrigen Diagnosen für SSc aufgeführt. Das CREST-Syndrom stellt dabei eine	GKV-Zielpopulation im oberen Bereich der vom pharmazeutischen Unternehmer angegebenen Spanne liegt.

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)
	Unterform der limitiert kutanen Form der SSc dar (lcSSc). Aus der lcSSc entwickelt sich seltener eine ILD als aus anderen Formen der Erkrankung (Walker et al., 2007). Eine sich möglicherweise daraus ergebende Unterschätzung der Patienten mit SSc-ILD würde also nur in geringerem Umfang stattfinden. Den beschriebenen Aspekten einer möglichen Unterschätzung stehen auf der anderen Seite Faktoren der Überschätzung gegenüber. Bei der der ZI-Studie handelt es sich um die Quelle, die mit 26 pro 100.000 Personen die höchste Prävalenz der SSc für Deutschland berichtet und damit am oberen Ende der Range anderer Publikationen liegt (im Vergleich zu 20 pro 100.000 Personen durch die WHO, 10-14 pro 100.000 Personen durch die Deutsche Rheuma Liga sowie 4-20 pro 100.000 Personen durch das DNSS). Anders als durch das IQWiG dargelegt, ist durch diese konservative Auswahl sogar eher davon auszugehen, dass es zu einer Überschätzung der Patienten mit SSc in Deutschland gekommen ist. Weiterhin weist BI darauf hin, dass die Studie des ZI lediglich zur Ermittlung des Basiswerts herangezogen wurde, welcher naturgemäß nicht alle möglichen Unsicherheiten berücksichtigen kann. Unsicherheiten in der Ableitung der Patientenzahlen werden vielmehr durch die Spanne aus Minimal- und Maximalwert ausgedrückt, welche mit einer Prävalenz von 4-35 pro 100.000 Personen vor dem Hintergrund der limitierten Datenlage bewusst sehr breit gewählt wurde. Die Ober- und Untergrenze der Spanne wurde dabei auf Basis von Daten der EMA und des DNSS ermittelt (Deutsches Netzwerk für Systemische Sklerodermie 2020; European Medicines Agency, 2011; European Medicines Agency, 2014; European Medicines Agency, 2015; European Medicines Agency, 2016; European Medicines Agency, 2017).	

Zu Schritt 3)

Zur Ableitung des Anteils der Patienten mit SSc in Deutschland, die eine ILD ausbilden wurde zur Bildung des Basiswerts eine Auswertung auf Basis der Daten des DNSS-Registers ausgewählt (Kreuter et al., 2019). Diese stellt unter den deutschen Quellen mit 4.306 eingeschlossenen Patienten die derzeit umfassendste und aktuellste Erhebung dar und berichtet einen Anteil von 30,9% Patienten mit SSc, die eine ILD entwickeln.

In seiner Nutzenbewertung führt das IQWiG aus, dass aus dieser Quelle zum DNSS-Register nicht hervorgehe, ob der Anteil aus einer inzidenten oder prävalenten Patientenpopulation erhoben wurde und wie sich die Diagnostik der ILD dieser Analyse ausgestalte. Das Institut nimmt zudem Bezug auf eine weitere Analyse des DNSS-Registers, welche mit 36,5% einen höheren Anteil an SSc-Patienten mit ILD berichtet (Moinzadeh et al., 2015).

Aus Sicht von BI gibt es keinen Anlass, davon auszugehen, dass der Anteil an SSc-Patienten mit ILD im Zuge der Auswertung von Kreuter et al. aus einer inzidenten Patientenpopulation erhoben wurde. Vielmehr handelt es sich um eine aktuellere Auswertung ebenjenes DNSS-Registers, welches auch in der Publikation von Moinzadeh et al. ausgewertet wurde. Aufgrund des jüngeren Erhebungszeitpunkts sowie der größeren in die Auswertung eingeschlossenen Patientenpopulation, stellt nach Ansicht von BI die Analyse von Kreuter et al. im Vergleich zur Auswertung von Moinzadeh et al. die relevantere Quelle zum Anteil der SSc-Patienten mit ILD dar.

Fazit

Im Kontext der Modellierung der Patientenzahlen gibt es Faktoren, die eine mögliche Unterschätzung begünstigen, ebenso wie Faktoren, die eine Überschätzung der abgeleiteten Patientenzahl bedeuten können. Aufgrund dessen geht BI daher weiterhin davon aus, dass die im Dossier berichtete Spanne von 230 bis 10.683 mit einem Basiswert von 4.886 GKV-versicherten Patienten, die derzeit bestmögliche Näherung an die tatsächliche Patientenzahl im Anwendungsgebiet darstellt. Die berichtete Spanne ergibt sich aus den Angaben für den jeweiligen Minimal- und Maximalwert jedes Rechenschritts und bildet die Unsicherheiten der limitierten

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)
	Datenlage am besten ab. Abweichend von der Einschätzung des IQWiG sieht BI aus den genannten Gründen die gesamte Spanne als relevant an.	

Literaturverzeichnis

1. Allanore, Y., Vonk, M., Azuma, A., Mayes, M., Gahlemann, M., James, A., et al 2020. Continued Treatment with Nintedanib in Patients with Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease (SSc-ILD): Interim Analysis of SENSICIS-ON. *Arthritis Rheumatol.*, 72 (suppl 10).
2. Alonso, A., Bigirimurame, T., Burzykowski, T., Buyse, M., Molenberghs, G., Muchene, L., et al 2017. *Applied surrogate endpoint evaluation methods with SAS and R*, Chapman and Hall/CRC.
3. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2020. Zusätzliche Analysen.
4. Bonella, F. 2020. Consistent effect of nintedanib on reducing FVC decline across interstitial lung diseases (ILDs). *Poster developed for European Respiratory Society International Congress 2020*.
5. Bujkiewicz, S., Achana, F., Papanikos, T., Riley, R. & Abrams, K. 2019. National Institute for Health and Care Excellence, Technical Support Document 20: Multivariate meta-analysis of summary data for combining treatment effects on correlated outcomes and evaluating surrogate endpoints. Verfügbar unter: <http://nicedsu.org.uk/wp-content/uploads/2020/10/TSD-20-mvmeta-final.pdf>
6. Deutsche Rheuma-Liga 2011. Systemische Sklerose (Sklerodermie).
7. Deutsches Netzwerk für Systemische Sklerodermie 2020. Patienteninformation. Verfügbar unter: <http://sklerodermie.info/patienteninformation/> [Zugriff am: 07.02.2020]
8. Dietrich, S. & Institut für evidenzbasierte Positionierung im Gesundheitswesen 2020. Epidemiologie der mit systemischer Sklerose assoziierte interstitiellen Lungenerkrankung (SSc-ILD) - Gutachten.
9. European Medicines Agency. 2011. Public summary of opinion on orphan designation Paquinimod for the treatment of systemic sclerosis. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/10/836-public-summary-opinion-orphan-designation-paquinimod-treatment-systemic-sclerosis_en.pdf [Zugriff am: 06.02.2020]
10. European Medicines Agency. 2014. Public summary of opinion on orphan designation Riociguat for the treatment of systemic sclerosis. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/14/1299-public-summary-opinion-orphan-designation-riociguat-treatment-systemic-sclerosis_en-0.pdf [Zugriff am: 06.02.2020]
11. European Medicines Agency. 2015. Public summary of opinion on orphan designation 1-(6-Benzothiazolylsulfonyl)-5-chloro-1H-indole-2-butanoic acid for the treatment of systemic sclerosis. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/14/1361-public-summary-opinion-orphan-designation-1-6-benzothiazolylsulfonyl-5-chloro-1h-indole-2_en.pdf [Zugriff am: 06.02.2020]
12. European Medicines Agency. 2016. Public summary of opinion on orphan designation Nintedanib for the treatment of systemic sclerosis. 22 September 2016 EMA/COMP/512680/2016 Committee for Orphan Medicinal Products [Online]. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3161724> [Zugriff am: 06.02.2020]
13. European Medicines Agency. 2017. Public summary of opinion on orphan designation (6aR, 10aR)-3-(1',1'-dimethylheptyl)-delta-8-tetrahydro-cannabinol-9-carboxylic acid for the treatment of systemic sclerosis. Verfügbar unter:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/16/1808-public-summary-opinion-orphan-designation-6ar-10ar-3-11-dimethylheptyl-delta-8-tetrahydro_en.pdf [Zugriff am: 06.02.2020]

14. European Medicines Agency 2020a. European Public Assessment Report - Ofev.
15. European Medicines Agency 2020b. International Conference on Harmonisation guidelines for the conduct of clinical trials for the registration of drugs. E9: statistical principles for clinical trials.
16. Food and Drug Administration. 2020. Table of Surrogate Endpoints That Were the Basis of Drug Approval or Licensure. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/drugs/development-resources/table-surrogate-endpoints-were-basis-drug-approval-or-licensure> [Zugriff am: 26.11.2020]
17. Garcia-Hernandez, A. & Rizopoulos, D. 2018. %JM: A SAS Macro to Fit Jointly Generalized Mixed Models for Longitudinal Data and Time-to-Event Responses. 2018, 84(12), 29.
18. IQWiG. 2020. IQWiG-Berichte - Nr. 993 - Nintedanib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3906/2020-08-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Nintedanib_D-546.pdf
19. Karimi-Shah, B. A. & Chowdhury, B. A. 2015. Forced vital capacity in idiopathic pulmonary fibrosis--FDA review of pirfenidone and nintedanib. *N Engl J Med*, 372(13), 1189-91.
20. Kreuter, M., Bonella, F., Blank, N., Siegert, E., Henes, J., Worm, M., et al 2019. Predictors for the development of systemic sclerosis associated interstitial lung disease (SSc-ILD) -data from the German SSc-network-. *Presented at the American Thoracic Society Conference*.
21. Moynadeh, P., Aberer, E., Ahmadi-Simab, K., Blank, N., Distler, J. H., Fierlbeck, G., et al 2015. Disease progression in systemic sclerosis-overlap syndrome is significantly different from limited and diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*, 74(4), 730-7.
22. Molgat-Seon, Y., Schaeffer, M. R., Ryerson, C. J. & Guenette, J. A. 2019. Exercise Pathophysiology in Interstitial Lung Disease. *Clin Chest Med*, 40(2), 405-20.
23. Papageorgiou, G., Mauff, K., Tomer, A. & Rizopoulos, D. 2019. An Overview of Joint Modeling of Time-to-Event and Longitudinal Outcomes. *Annual Review of Statistics and Its Application*, 6.
24. Paterniti, M. O., Bi, Y., Rekec, D., Wang, Y., Karimi-Shah, B. A. & Chowdhury, B. A. 2017. Acute Exacerbation and Decline in Forced Vital Capacity Are Associated with Increased Mortality in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Ann Am Thorac Soc*, 14(9), 1395-402.
25. Quanjer, P. H., Stanojevic, S., Cole, T. J., Baur, X., Hall, G. L., Culver, B. H., et al 2012. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J*, 40(6), 1324-43.
26. Rizopoulos, D. 2010. JM: An R Package for the Joint Modelling of Longitudinal and Time-to-Event Data. 2010, 35(9), 33.
27. Rizopoulos, D. 2012. *Joint Models for Longitudinal and Time-to-Event Data*, Chapman and Hall/CRC.
28. Saketkoo, L. A., Mittoo, S., Huscher, D., Khanna, D., Dellaripa, P. F., Distler, O., et al 2014. Connective tissue disease related interstitial lung diseases and idiopathic pulmonary fibrosis: provisional core sets of domains and instruments for use in clinical trials. *Thorax*, 69(5), 428-36.

29. Schulz, M., Wandrey, M., Hering, R., Schulz, M. & Bätzing-Feigenbaum, J. 2015. Prävalenz seltener Erkrankungen in der ambulanten Versorgung in Deutschland im Zeitraum 2008 bis 2011. Versorgungsatlas, Bericht Nr. 15/13, zuletzt geprüft am 10. Feb 2020 . *Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland*.
30. Seibold, J. R., Maher, T. M., Highland, K. B., Assassi, S., Azuma, A., Hummers, L. K., et al 2020. Safety and tolerability of nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: data from the SENSISCIS trial. *Ann Rheum Dis*, 79(11), 1478-84.
31. Taylor, R. S. & Elston, J. 2009. The use of surrogate outcomes in model-based cost-effectiveness analyses: a survey of UK Health Technology Assessment reports. *Health Technol Assess*, 13(8), iii, ix-xi, 1-50.
32. Tyndall, A. J., Bannert, B., Vonk, M., Airo, P., Cozzi, F., Carreira, P. E., et al 2010. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Ann Rheum Dis*, 69(10), 1809-15.
33. Walker, U. A., Tyndall, A., Czirjak, L., Denton, C., Farge-Bancel, D., Kowal-Bielecka, O., et al 2007. Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials And Research group database. *Ann Rheum Dis*, 66(6), 754-63.
34. Wells, A. U. 2013. Forced vital capacity as a primary end point in idiopathic pulmonary fibrosis treatment trials: making a silk purse from a sow's ear. *Thorax*, 68(4), 309-10.
35. Wismar, M., Palm, W., Figueras, J. & Ernst, K. 2011. *Cross-border Health Care in the European Union*, Geneva, World Health Organization.
36. Xanthouli, P., Hermann, W., Hunzelmann, N. & Kreuter, M. 2018. Sklerodermie-assoziierte interstitielle Lungenerkrankungen. *Der Pneumologe*, 6/2018.

Anhang

Methodische Informationen zur Meta-Analyse der relativen Effekte

Im Nintedanib-Entwicklungsprogramm wurde die Rate der FVC-Abnahme (ml/Jahr) in mehreren klinischen Studien über mindestens 24 Wochen in den Indikationen IPF, SSc-ILD und chronische PF-ILD untersucht. Das Ausmaß der FVC-Abnahme in den Kontrollgruppen variierte dabei infolge der unterschiedlichen Progredienz in den einzelnen Indikationen. Bei stärkerer Progredienz wurden erwartungsgemäß auch stärkere absolute Behandlungseffekte beobachtet.

Die relativen, an der FVC-Abnahme in der Kontrollgruppe normierten Behandlungseffekte hingegen, waren sehr ähnlich (Bonella, 2020). Für sie wurde in einer Meta-Analyse konsistent eine relative Reduktion in der Rate der FVC-Abnahme von zirka 50% beobachtet. Dieses Ergebnis lieferte keinen Hinweis auf statistische Heterogenität.

Wir zeigen hier eine erweiterte Meta-Analyse analog zu Bonella et al. Die in Tabelle 7 genannten Studien wurden mit den entsprechenden Punktschätzern und Standardfehlern der relativen Behandlungseffekte in diese Meta-Analyse eingeschlossen. Die Inverse-Varianz-Methode wurde zur Gewichtung der Studien verwendet. Der DerSimonian-Laird-Schätzer wurde zur Schätzung von τ^2 und die Methode nach Jackson zur Berechnung der Konfidenzintervalle für τ^2 und τ verwendet. Die Gewichte der Studien und demnach auch die gepoolten Schätzer waren gleich für das Fixed Effect- und das Random-Effects-Modell. Abbildung 3 zeigt die Ergebnisse der Meta-Analyse relativer Behandlungseffekte im Nintedanib-Entwicklungsprogramm. Der gepoolte Effektschätzer beträgt 51% (95%-Konfidenzintervall: 39% bis 63%), ohne Hinweise auf statistische Heterogenität.

Tabelle 7: Relative Behandlungseffekte im Nintedanib-Entwicklungsprogramm

Studie	N	Relativer Behandlungseffekt (%)	
		Punktschätzer	Standardfehler
TOMORROW*	168	60,78	25,81
IMPULSIS I*	511	50,17	10,27
IMPULSIS II*	544	44,95	12,56
1199-0187*	108	57,20	85,07
SENSCIS**	575	43,89	20,77
INBUILD**	663	56,96	11,26

* Basierend auf noch unpublizierten Daten. Die einzelnen Studien wurden mittels eines Random Slope und Intercept-Modells reanalysiert, um jeweils strukturell die gleichen statistischen Modelle zugrunde zu legen. Der Baselinewert der FVC (mL) und eine Baseline FVC x Zeit-Interaktion wurden dabei als Prädiktoren berücksichtigt.

** Basierend auf Clinical Trial Report.

Methodische Informationen zum Verbundenen Modell für Longitudinal- und Ereigniszeitdaten (Mortalität)

Verbundene Modelle für Longitudinal- und Ereigniszeitdaten (*joint models for longitudinal and time-to event data*) sind ein regressionsanalytisches Standardverfahren, das die gemeinsame Modellierung von stetigen, longitudinal wiederholt gemessenen Biomarkern und klinisch relevanten Ereigniszeit-Endpunkten erlaubt (Rizopoulos, 2012; Papageorgiou et al., 2019). Das primäre Interesse gilt dabei zumeist dem Einfluss des Biomarkers auf den relevanten Ereigniszeit-Endpunkt. Diese Modellklasse wird insbesondere auch zur Untersuchung der Validität von Surrogatendpunkten verwendet, wenn Individualdaten zu einer oder mehreren Studien vorliegen (Alonso et al., 2017).

In unserer Stellungnahme zeigen wir ergänzende Ergebnisse aus verbundenen Modellen, die substantielle Evidenz für einen kausalen Zusammenhang zwischen der Veränderung der FVC und Mortalität liefern. Diese Ergebnisse basieren auf Daten der SENSICIS-Studie und weiteren RCTs zur Wirksamkeit und Sicherheit von Nintedanib bei Patienten mit interstitiellen Lungenerkrankungen. Der Evidenzgrad entspricht Level 2 bis 3 gemäß einer dreistufigen Klassifikation der Surrogatvalidität, die konsistent mit Empfehlungen der International Conference on Harmonization ist (Taylor & Elston, 2009; European Medicines Agency, 2020b). Zudem können somit indirekte Mortalitätseffekte gezeigt werden.

Zentrale Bestandteile verbundener Modelle für Longitudinal- und Ereigniszeitdaten sind zwei entsprechende Submodelle, die über eine Assoziationsstruktur miteinander verbunden sind. Das longitudinale Submodell rekonstruiert in den vorliegenden Analysen die Entwicklung der FVC (als % des Sollwertes) mittels eines linearen gemischten Modells. Die modellbasiert individuell geschätzte jährliche Abnahmerate ist eine endogene Variable, die als Prädiktor im Ereigniszeit-Submodell berücksichtigt wird.

Für die Analyse des Endpunkts Mortalität wurden Daten aus placebokontrollierten Perioden der randomisierten klinischen Studien von Nintedanib bei Patienten mit IPF (TOMORROW (nur Placebo-Arm und 150 mg-Arm von Nintedanib), INPULSIS 1 und 2, und 1199.187 (einer Phase IIIb-Studie mit placebokontrollierter Periode von 12 Monaten)), bei Patienten mit ILD bei systemischer Sklerose (SENSICIS) und in Patienten mit chronischen PF-ILD (INBUILD) gepoolt. Nur Daten aus randomisierten, doppelt-verblindeten Studienphasen von Patienten mit wenigstens einer Messung nach dem Baseline-Assessment wurden herangezogen. Ein Zeithorizont über 52 Wochen (bis Tag 373) wurde betrachtet, wobei nur Messungen unter Behandlung bis zum Behandlungsende + 28 Tage berücksichtigt wurden.

Die longitudinalen Submodelle sind jeweils lineare-gemischte Modelle mit dem Endpunkt FVC (% des Sollwertes) und den Prädiktoren FVC (% des Sollwertes bei Baseline) und Zeit (in Jahren), sowie eine Interaktion zwischen Behandlung und Zeit. Ein separater linearer, als normalverteilt angenommener Trend wurde für jeden einzelnen Patienten geschätzt. Weiterhin wurde eine unstrukturierte Varianz-Kovarianz-Matrix verwendet. Das Ereigniszeit-Submodell basiert auf einer stückweise konstanten Hazardfunktion mit 5 Knoten, die über den Beobachtungszeitraum gleichverteilt sind. Endogene Prädiktorvariable ist die im longitudinalen Submodell individuell geschätzte jährliche Abnahmerate der FVC (% des Sollwertes) („slope“-Parameterisierung der Assoziationsstruktur). Die Modelle enthielten in beiden Submodellen zusätzlich einen festen Effekt der eingeschlossenen Studien. Die Implementierung der verbundenen Modelle und eine unabhängige Validierung der Ergebnisse erfolgten mittels des SAS-Macros %JM, Version 6. Februar 2017 (Garcia-Hernandez & Rizopoulos, 2018). Das SAS-Macro wurde zuvor validiert mit dem R-Paket JM (Funktion: jointModel), Version 1.4-8 (Rizopoulos, 2010).

5.2 Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie

Datum	07.12.2020
Stellungnahme zu	Nintedanib
Stellungnahme von	<i>Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie</i> Prof. Dr. med. Klaus Krüger Prof. Dr. med. Gabriela Riemekasten

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Systemische Sklerose (SSc) ist eine seltene Autoimmunerkrankung mit einer Prävalenz von ca. 230 Erkrankten /eine Million Einwohner (1). Sie ist die rheumatologische Erkrankung mit der höchsten krankheitsbezogenen Morbidität und Mortalität (2). Dabei ist die Interstitielle Lungenerkrankung (SSc-ILD) die häufigste Todesursache dieser Multisystemerkrankung. Das Ausmaß der ILD variiert sehr stark. Bei ca. 20-30% der SSc-Patienten kommt es zu einer schweren lebensbedrohlichen ILD. Die prozentuale Forcierte Vitalkapazität (pFVC) ist für das Ausmaß der Lungenfibrose ein validierter Outcome-Parameter, Einschränkungen sind mit einer erhöhten Mortalität assoziiert (3, 4). Patienten, die eine FVC von weniger als 70% aufweisen, zeigen eine deutlich erhöhte Mortalität und eine starke Progression der ILD im Vergleich zu Patienten mit höherer FVC (5, 6). Es gibt aber keine wirklich zuverlässigen Marker, die den Progress der ILD sicher vorhersagen, so dass in der Praxis wiederholte Lungenfunktionsuntersuchungen durchgeführt werden, um in der Folge auf eine Progression zu reagieren. Die Therapie der systemischen Sklerose stützt sich auf klinische Erfahrungen, Fallserien, retrospektive Analysen sowie auf wenige prospektive randomisierte und kontrollierte Studien. In der Pathogenese der SSc wird allgemein davon ausgegangen, dass die Entzündung im Verlauf zu einer Fibrose führt. Wahrscheinlich existieren beide Vorgänge parallel. Die ersten 5 Jahre der Erkrankung entscheiden häufig über den Verlauf. Organmanifestationen, die bis dahin nicht auffällig waren, werden auch in Zukunft keine entscheidende Rolle spielen (7). Aus diesem Grund ist es ein großes Anliegen, möglichst frühzeitig den Verlauf abzuschätzen und in das entzündliche Geschehen einzugreifen, um Schaden abzuwenden. In der Regel richtet sich die Therapieindikation	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 zur Behandlung einer interstitiellen Lungenerkrankung bei Erwachsenen mit systemischer Sklerose (SSc-ILD). Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Best-Supportive-Care bestimmt. Für die Nutzenbewertung von Nintedanib zur Behandlung einer interstitiellen Lungenerkrankung bei Erwachsenen mit systemischer Sklerose (SSc-ILD), wurde die randomisierte, kontrollierte, doppelt verblindete, multinationale Phase-III-Studie SENSICIS vorgelegt. Aus der Studie SENSICIS liegen Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie zu Nebenwirkungen vor. Insbesondere aufgrund der fehlenden Zulassung von MMF für Patienten mit SSc-ILD und auf Basis der vorliegenden Evidenz, aus der sich keine generellen Empfehlungen für die Behandlung der SSc-ILD ableiten lassen, wurde MMF nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt, so dass für die Nutzenbewertung von Nintedanib die Population unter Ausschluss der Patienten mit einer Begleitbehandlung mit Mycophenolat-Mofetil (MMF) herangezogen wird („non-MMF-Population“).

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
in der klinischen Praxis nach dem Progress der SSc-ILD, nach der Dynamik des Progresses der SSc-ILD, nach der Schwere der SSc-ILD, den klinischen Symptomen sowie anderen Symptomen der SSc, dem Leidensdruck und ggf. nach weiteren Surrogat-Parametern für eine aktive Erkrankung. Unter den wenigen prospektiven randomisierten und kontrollierten Studien mit Bezug auf die SSc-ILD konnte orales Cyclophosphamid bei 158 eingeschlossenen Patienten im Vergleich zu Placebo über ein Jahr bei 49,3% der Patienten eine Verbesserung der pFVC erzielen, während dies unter Placebo nur bei 29,4% der Patienten beobachtet wurde (8). Eine andere Studie konnte zeigen, dass Mycophenolat Mofetil (MMF) über zwei Jahre ähnlich gut wirkt wie 1 Jahr Cyclophosphamid (9). In einer Placebo-kontrollierten prospektiven Studie zum Effekt einer autologen Stammzelltransplantation (ASTIS-Studie) mit 156 Teilnehmern konnte eine Verbesserung der pFVC nach 2 Jahren im Vergleich zu Cyclophosphamid (6,3% versus -2,8%) gezeigt werden. Auch das ereignisfreie Überleben verbesserte sich. Der in dieser Studie als primärer Endpunkt untersuchte Überlebensvorteil zeigte sich jedoch erst nach einigen Jahren, während die Verbesserung der pFVC bereits nach zwei Jahren deutlich war (10). Gemäß den Empfehlungen der Europäischen Studiengruppe für SSc (EUSTAR) und den Leitlinien der Britischen Gesellschaften für Rheumatologie wird die ILD mit Immunsuppressiva wie Cyclophosphamid, MMF oder Azathioprin behandelt. In Ausnahmefällen wird auch die autologe Stammzelltransplantation empfohlen. All diese Therapien sind nicht zugelassen zur Behandlung der SSc-ILD oder der SSc (11, 12). Ziel des vorliegenden Berichts des IQWiG war die Bewertung des Zusatznutzens von Nintedanib bei Erwachsenen im Vergleich mit Best supportive Care (BSC) auf der Basis der Daten des	Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich in der Studie SENSICIS kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Kategorie Morbidität wurde in der Studie SENSICIS für den Endpunkt FACIT-Dyspnoe im Atemnot-Score kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt. Für den Funktionseinschränkungen-Score des FACIT-Dyspnoe zeigte sich ein statistisch signifikanter Nachteil von Nintedanib + BSC gegenüber Placebo + BSC, wobei die klinische Relevanz dieser statistisch signifikanten Verschlechterung nicht einschätzbar ist. Für die Skalen HAQ-DI, VAS Schmerzen, VAS Atemwegsprobleme und VAS Krankheits- schwere insgesamt des SHAQ zeigte sich in der Studie SENSICIS jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Studie SENSICIS zeigte sich für die VAS Darmprobleme des SHAQ ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Nachteil von Nintedanib + BSC gegenüber Placebo + BSC. Für die VAS Raynaud-Syndrom und VAS Digitale Ulzerationen des SHAQ zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Nachteil von Nintedanib + BSC gegenüber Placebo + BSC, wobei die klinische Relevanz dieser statistisch signifikanten Verschlechterung jeweils nicht einschätzbar ist. Für die Endpunkte EQ-5D VAS und Patient Global Impression of Health VAS zur Erfassung des Gesundheitszustands zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Pharmaunternehmens. Für die Nutzenanalyse wurde die abgeschlossene multinationale, doppelblinde RCT, die SENSISC-Studie, herangezogen. In diese Studie wurden Erwachsene eingeschlossen, die die SSc-Kriterien nach ACR und EULAR erfüllen. Sie mussten eine SSc-ILD aufweisen mit einem Fibrose-Anteil von $\geq 10\%$ im HR-CT innerhalb der letzten 12 Monate vor Einschluss der Studie. Weitere Einschlusskriterien waren eine DLCO von 30-89% und eine FVC von $\geq 40\%$ des Sollwerts bei Studienbeginn. Die Krankheitsdauer sollte maximal 7 Jahre betragen. Etwa die Hälfte der Patienten wurde zusätzlich mit MMF behandelt, ein kleinerer Anteil (7%) mit Methotrexat. Die Dosis dieses Medikaments sollte 6 Monate vor Einschluss der Studie und innerhalb der Studie stabil bleiben. Es ist anzumerken, dass diese Einschlusskriterien nicht zwingend eine Progression der ILD vorhersagen. Bei Patienten mit stabiler SSc-ILD im Bereich einer DLCO von $>70\%$ und einer pFVC von $> 80\%$ besteht keine zwingende Therapieindikation. Der Tyrosinkinase-Inhibitor Nintedanib ist im Frühjahr 2020 in Deutschland zugelassen worden. Er ist damit das bisher einzige Medikament, welches explizit für die SSc-ILD zugelassen wurde. Basis der Zulassung war die obengenannte SENSISC-Studie an insgesamt 576 SSc-Patienten (13). Obgleich für den Studieneinschluss eine ILD vom Ausmaß ab 10% notwendig war, wurde die Zulassung für jede SSc-ILD erteilt. Nintedanib greift vor allem fibrotische Mechanismen an und zeigt somit ein anderes Wirkprinzip im Vergleich zu den immunsuppressiven Medikamenten. In der SENSISC-Studie reduzierte Nintedanib die jährliche Rate des Verlustes der FVC um 41 ml im Vergleich zu Placebo. Hier betrug der Verlust an Lungenvolumen ohne zusätzlich MMF 119 ml. Patienten, die zusätzlich zum Nintedanib mit MMF behandelt wurden, zeigten eine Verringerung des Verlustes um 79,1 ml im Vergleich zu Placebo.	In der Kategorie Lebensqualität wurde für den Endpunkt SGRQ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt. In der Kategorie Nebenwirkungen zeigte sich für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) in der Studie SENSISC kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Nintedanib + BSC und Placebo + BSC. Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs wurde in der Studie SENSISC 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 Gesamtschau ergeben sich negative Effekte für Nintedanib gegenüber BSC in den Endpunkten VAS Darmprobleme des SHAQ und Abbruch wegen UE. Aufgrund der für Nintedanib berichteten gastrointestinalen Nebenwirkungen ist zu vermuten, dass der beobachtete negative Effekt der Kategorie Morbidität bei der VAS Darmprobleme ebenfalls zumindest teilweise auf die Nebenwirkungen von Nintedanib und nicht allein auf Veränderungen in der krankheitsspezifischen Symptomatik zurückzuführen ist. In Anbetracht der positiven Zulassungsentscheidung und unter Abwägung der vorliegenden Daten kommt der G-BA im vorliegenden Fall zu dem Schluss, dass die festgestellten Nachteile von Nintedanib + BSC gegenüber Placebo + BSC nicht zur Ableitung eines geringeren Nutzens führen. In der Gesamtbewertung kommt der G-BA daher zu dem Ergebnis, dass ein Zusatznutzen von Nintedanib gegenüber BSC für die Behandlung erwachsener Patienten mit SSc-ILD nicht belegt ist.

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Im Rahmen des Arzneimittelneuordnungsgesetzes liegt eine Nutzenbewertung für Nintedanib zur Behandlung der interstitiellen Lungenerkrankung bei SSc gemäß § 35a SGB V vor (IQWiG-Bericht Nr. 993, Ref. X) vor, die Gegenstand der nachfolgenden Stellungnahme der DGRh ist. Für die Nutzenbewertung wurde die Population mit Nintedanib-Monotherapie unter Ausschluss der Patientinnen und Patienten mit begleitender MMF-Therapie untersucht. Begründung für den Ausschluss von MMF war, dass dieses Medikament nicht für die SSc-ILD zugelassen ist. Es war weiterhin für das IQWiG unklar, unter welcher primären Intention die Gabe von MMF erfolgte und als adäquate Umsetzung einer BSC akzeptiert werden könnte. Das Argument des IQWiG, dass MMF nur bei 13% aller SSc-Patienten in Europa eingesetzt wird, muss unter Berücksichtigung folgender Prämissen betrachtet werden: 1. weisen nur 20-30% der SSc-Patienten eine progressive ILD auf, 2. wird MMF nur passager und häufig sequentiell und vor allem in den ersten 5 Jahren eingesetzt, 3. leben Patienten mit einer stabilen SSc-ILD länger als die Patienten mit progressiver ILD, 4. wird der Einsatz von MMF in Deutschland durch die fehlende Zulassung und damit häufig nicht klare Kostenübernahme durch die Krankenkassen eingeschränkt. Als Auswertezeitpunkt wurden die Daten nach Studienende unter Berücksichtigung der Daten der Gesamtstudiendauer herangezogen. Die mediane Behandlungsdauer zum Studienende unterschied sich zwischen den Behandlungsarmen deutlich (12,2 Monate im Interventionsarm versus 15,6 Monate im Placeboarm). Das IQWiG geht von einer fehlerhaften Angabe aus, da die an die Behandlung gekoppelte Beobachtungsdauer für beide Studienarme gleich war. Aus Sicht der DGRh kann weder die unterschiedliche Behandlungsdauer noch die Einschätzung des IQWiG bewertet werden wie auch das daraus entstehende Verzerrungspotential. Da die Firma eine Extensionsstudie	

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
mit Nintedanib unter Einschluss der Placebogruppe durchführt, könnte hier Potential für die Entstehung einer Verzerrung zuungunsten von Nintedanib vorliegen. Deshalb wäre der Auswertzeitpunkt von 52 Wochen möglicherweise schärfer. Das IQWiG hat das Verzerrungspotential des längeren Endpunktes anhand der Daten des Pharmaunternehmens als niedrig eingestuft. Allein für die patientenberichteten Endpunkte (PROs) wurden der kürzere Auswertungszeitpunkt nach 52 Wochen herangezogen. Das IQWiG kam zu der Auffassung, dass Nintedanib keinen Zusatznutzen bezüglich der Mortalität und Morbidität im Vergleich zur besten unterstützenden Therapie aufweist. Für den Endpunkt Mortalität, den FACIT-Dyspnoe-Atemnot-Score, den Scleroderma Health Assessment Questionnaire sowie für weitere Endpunkte wurde kein signifikanter Unterschied nachgewiesen und damit kein Zusatznutzen. Für einige Endpunkte wie dem VAS für Darmprobleme oder für Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes gab es eher einen leichten Zusatznutzen der Placebogruppe. Die pFVC oder die jährliche Rate des Verlustes der FVC in ml (primäre Endpunkt der Studie) wurde nicht als Endpunkt bewertet. Eine Begründung, warum dieser wichtige Endpunkt nicht einbezogen wurde, liegt in der Stellungnahme des IQWiG nicht vor. Gerade für die ILD im Rahmen der SSc ist jedoch nicht zu erwarten, dass die Mortalität als harter Endpunkt in der gegebenen Kohorte innerhalb von 52 Wochen in einer relevanten Zahl an Fällen erreicht wird. Selbst bei der autologen Stammzelltransplantation konnte ein Effekt auf die Mortalität erst nach Jahren gezeigt werden. Aus Sicht der DGRh stellt die SSc-ILD eine schwere Organmanifestation mit hoher Letalität dar. Jedes tolerierbare Medikament, das den Progress dieser Manifestation reduzieren kann, wird als hilfreich angesehen mit	

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
einem Zusatznutzen. Nintedanib hat in einer multizentrischen randomisierten Placebo-kontrollierten Studie einen signifikanten Effekt auf den primären Endpunkt gezeigt und somit die Kette vieler negativer Studien unterbrochen. In der Therapie der SSc-ILD ist Folgendes zu berücksichtigen: Bei Patienten mit SSc-ILD kommt es über lange Zeit relativ symptomarm zu einem Verlust der Lungenfunktion. Viele Patienten neigen dazu, ihren Bewegungsumfang der Atemkapazität anzupassen. Infolge der Beteiligung multipler Organe wie des Herzens, des Gastrointestinaltraktes, der Haut, der Lunge, des muskuloskelettalen Systems besteht eine geringe Anpassungsfähigkeit und eine Möglichkeit zur Kompensation derILD, da beispielsweise die Atemmuskulatur oder das Herz nicht mehr trainierbar sind. Bei Auftreten einer Luftnot kommt es dann relativ schnell zu einer Verschlechterung. Aus diesem Grund sollte alles getan werden, um diesen Zustand zu verhindern. Nintedanib ist für die Behandlung der idiopathischen Lungenfibrose zugelassen. Einer der Vorteile von Nintedanib ist, dass es einen anderen Angriffspunkt aufweist als die häufig ebenfalls eingesetzten Immunsuppressiva. Aus dem Nebenwirkungsspektrum geht hervor, dass es nicht zu gehäuften Atemwegsinfekten unter der Therapie mit Nintedanib kommt. Deshalb könnte es gerade als Kombinationspartner mit einem Immunsuppressivum geeignet sein, insbesondere in solchen Situationen, bei denen die Immunsuppression allein nicht mehr ausreicht oder nicht toleriert wird und es zu Infekten infolge der mangelnden Immunantwort kommt. In der SENSICIS-Studie zeigte besonders die Kombination von MMF plus Nintedanib die größten Effekte. Diese Kombinationstherapie könnte einen möglichen Zusatznutzen aufweisen. Dies wurde jedoch in der vorliegenden IQWiG-Stellungnahme nicht untersucht.	

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zusammenfassend schätzt die DGRh Nintedanib als eine Substanz mit einem neuen Wirkprinzip außerhalb der Immunsuppression für vielversprechend ein, insbesondere als Partner für eine Kombinationstherapie mit Immunsuppressiva . Es hat ein hohes Potential den Progress der bisher nicht gezielt zu therapierenden Lungenfibrose auch mittel- und langfristig zu bremsen und damit die Mortalität zu reduzieren, obwohl das aus den oben genannten Gründen so bisher noch nicht gezeigt werden konnte. Die Gabe sollte in Expertenzentren erfolgen, um die Patienten zu identifizieren, die am besten von der Therapie profitieren. Die Einschätzung des IQWiG zur Monotherapie mit Nintedanib ist unter den Prämissen der Analysen bzw. der aufgezeigten Methodik nachvollziehbar, auch wenn das Verzerrungspotential möglicherweise etwas größer sein kann.	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

1. Andréasson K, Saxne T, Bergknut C, Hesselstrand R, Englund M. Prevalence and incidence of systemic sclerosis in southern Sweden: population-based data with case ascertainment using the 1980 ARA criteria and the proposed ACR-EULAR classification criteria. *Ann Rheum Dis.* 2014 Oct;73(10):1788-92.
2. Elhai M, Meune C, Boubaya M, Avouac J, Hachulla E, Balbir-Gurman A, Riemekasten G, Airò P, Joven B, Vettori S, Cozzi F, Ullman S, Czirják L, Tikly M, Müller-Ladner U, Caramaschi P, Distler O, Iannone F, Ananieva LP, Hesselstrand R, Becvar R, Gabrielli A, Damjanov N, Salvador MJ, Riccieri V, Mihai C, Szücs G, Walker UA, Hunzelmann N, Martinovic D, Smith V, Müller CS, Montecucco CM, Opris D, Ingegnoli F, Vlachoyiannopoulos PG, Stamenkovic B, Rosato E, Heitmann S, Distler JHW, Zenone T, Seidel M, Vacca A, Langhe E, Novak S, Cutolo M, Mouthon L, Henes J, Chizzolini C, Mühlen CAV, Solanki K, Rednic S, Stamp L, Anic B, Santamaria VO, De Santis M, Yavuz S, Sifuentes-Giraldo WA, Chatelus E, Stork J, Laar JV, Loyo E, García de la Peña Lefebvre P, Eyerich K, Cosentino V, Alegre-Sancho JJ, Kowal-Bielecka O, Rey G, Matucci-Cerinic M, Allanore Y; EUSTAR group. Mapping and predicting mortality from systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2017 Nov;76(11):1897-1905.
3. Simeon CP, Armadans L, Fonollosa V, Vilardell M, Candell J, Tolosa C, Mearin F, Rodrigo MJ, Solans R, Lima J, Sampol G. Survival prognostic factors and markers of morbidity in Spanish patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 1997 Dec;56(12):723-8.
4. Merkel PA, Clements PJ, Reveille JD, Suarez-Almazor ME, Valentini G, Furst DE; OMERACT 6. Current status of outcome measure development for clinical trials in systemic sclerosis. Report from OMERACT 6. *J Rheumatol.* 2003 Jul;30(7):1630-47.
5. Goh NS, Hoyles RK, Denton CP, Hansell DM, Renzoni EA, Maher TM, Nicholson AG, Wells AU. Short-Term Pulmonary Function Trends Are Predictive of Mortality in Interstitial Lung Disease Associated With Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheumatol.* 2017 Aug;69(8):1670-1678.
6. Kocheril SV, Appleton BE, Somers EC, Kazerooni EA, Flaherty KR, Martinez FJ, Gross BH, Crofford LJ. Comparison of disease progression and mortality of connective tissue disease-related interstitial lung disease and idiopathic interstitial pneumonia. *Arthritis Rheum.* 2005 Aug 15;53(4):549-57.
7. Jaeger VK, Wirz EG, Allanore Y, Rossbach P, Riemekasten G, Hachulla E, Distler O, Airò P, Carreira PE, Balbir Gurman A, Tikly M, Vettori S, Damjanov N, Müller-Ladner U, Distler JH, Li M, Walker UA; EUSTAR co-authors. Incidences and Risk Factors of Organ Manifestations in the Early Course of Systemic Sclerosis: A Longitudinal EUSTAR Study. *PLoS One.* 2016 Oct 5;11(10):e0163894.
8. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Goldin J, Roth MD, Furst DE, Arriola E, Silver R, Strange C, Bolster M, Seibold JR, Riley DJ, Hsu VM, Varga J, Schraufnagel DE, Theodore A, Simms R, Wise R, Wigley F, White B, Steen V, Read C, Mayes M, Parsley E, Mubarak K, Connolly MK, Golden J, Olman M, Fessler B, Rothfield N, Metersky M; Scleroderma Lung Study Research Group. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med.* 2006 Jun 22;354(25):2655-66. doi: 10.1056/NEJMoa055120.
9. Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, Furst DE, Khanna D, Kleerup EC, Goldin J, Arriola E, Volkman ER, Kafaja S, Silver R, Steen V, Strange C, Wise R, Wigley F, Mayes M, Riley DJ, Hussain S, Assassi S, Hsu VM, Patel B, Phillips K, Martinez F, Golden J, Connolly MK, Varga J, Dematte J, Hinchcliff ME, Fischer A, Swigris J, Meehan R, Theodore A, Simms R, Volkov S, Schraufnagel DE, Scholand MB, Frech T, Molitor JA, Highland K, Read CA, Fritzler MJ, Kim GHJ, Tseng CH, Elashoff RM; Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in

scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. Scleroderma Lung Study II Investigators. *Lancet Respir Med*. 2016 Sep;4(9):708-719.

10. van Laar JM, Farge D, Sont JK, Naraghi K, Marjanovic Z, Larghero J, Schuerwegh AJ, Marijt EW, Vonk MC, Schattenberg AV, Matucci-Cerinic M, Voskuyl AE, van de Loosdrecht AA, Daikeler T, Kötter I, Schmalzing M, Martin T, Lioure B, Weiner SM, Kreuter A, Deligny C, Durand JM, Emery P, Machold KP, Sarrot-Reynauld F, Warnatz K, Adoue DF, Constans J, Tony HP, Del Papa N, Fassas A, Himsel A, Launay D, Lo Monaco A, Philippe P, Quéré I, Rich É, Westhovens R, Griffiths B, Saccardi R, van den Hoogen FH, Fibbe WE, Socié G, Gratwohl A, Tyndall A; EBMT/EULAR Scleroderma Study Group. Autologous hematopoietic stem cell transplantation vs intravenous pulse cyclophosphamide in diffuse cutaneous systemic sclerosis: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014 Jun 25;311(24):2490-8. doi: 10.1001/jama.2014.6368.

11. Denton CP, Hughes M, Gak N, Vila J, Buch MH, Chakravarty K, Fligelstone K, Gompels LL, Griffiths B, Herrick AL, Pang J, Parker L, Redmond A, van Laar J, Warburton L, Ong VH; BSR and BHPR Standards, Guidelines and Audit Working Group. BSR and BHPR guideline for the treatment of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 Oct;55(10):1906-10

12. Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, Becker M, Kulak A, Allanore Y, Distler O, Clements P, Cutolo M, Czirjak L, Damjanov N, Del Galdo F, Denton CP, Distler JHW, Foeldvari I, Fligelstone K, Frerix M, Furst DE, Guiducci S, Hunzelmann N, Khanna D, Matucci-Cerinic M, Herrick AL, van den Hoogen F, van Laar JM, Riemekasten G, Silver R, Smith V, Sulli A, Tarner I, Tyndall A, Welling J, Wigley F, Valentini G, Walker UA, Zulian F, Müller-Ladner U; EUSTAR Coauthors. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Aug;76(8):1327-1339.

13. Distler O, Highland KB, Gahlemann M, Azuma A, Fischer A, Mayes MD, Raghu G, Sauter W, Girard M, Alves M, Clerisme-Beaty E, Stowasser S, Tetzlaff K, Kuwana M, Maher TM; SENSICIS Trial Investigators. Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med*. 2019 Jun 27;380(26):2518-2528. doi: 10.1056/NEJMoa1903076.

5.3 Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.

Datum	<< 30.November.2020 >>
Stellungnahme zu	<i>Nintedanib - 2020-08-15-D-546 mit systemischer Sklerose</i>
<i>Stellungnahme von</i>	Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Kreuter, Prof. Dr. Wirtz, Prof. Dr. Behr

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Ergänzend zu den Ausführungen im Dossier des IQWiG soll im Folgenden eine Erläuterung zur Bedeutung der mit der systemischen Sklerose (SSc) assoziierten interstitiellen Lungenerkrankung (ILD) aus medizinischer Sicht gegeben werden, da das Dossier dies nicht ausreichend widerspiegelt: Die systemische Sklerose ist eine seltene Erkrankung, die in verschiedenen Organen zur Fibrosierung führt. Interstitielle Lungenerkrankungen sind eine der häufigsten und klinisch relevantesten Manifestationen der SSc. So zeigt eine Analyse von Steen et al., dass sich die Mortalitätsursachen bei der SSc seit den 70er Jahren deutlich verschoben haben – während initial die renale Krise Haupttodesursache war, ist dies mittlerweile durch die thorakale Manifestation abgelöst (Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002, Ann Rheum Dis. 2007 Jul;66(7):940-4). Dies wird durch eine jüngste Datenanalyse des EUSTAR Registers bestätigt (Elhai M et al. Mapping and predicting mortality from systemic sclerosis. Ann Rheum	Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Prof. Dr. Kreuter, Prof. Dr. Wirtz, Prof. Dr. Behr

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dis 2017;76:1897–1905). Eine Lungenfibrose tritt bei ca. 30-40% der Patienten mit SSc auf und etwa 25-30% entwickeln eine progressive ILD (Hoffmann-Vold AM et al. Progressive interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease in the EUSTAR database. Ann Rheum Dis; 2020. Fischer, A., et al., Proceedings of the American College of Rheumatology/Association of Physicians of Great Britain and Ireland Connective Tissue Disease-Associated Interstitial Lung Disease Summit: A Multidisciplinary Approach to Address Challenges and Opportunities. Arthritis Rheumatol, 2019. 71(2): 182-195). Das am häufigsten bei der SSc-ILD beobachtete radiologische (wie auch histologische) Muster ist die NSIP, während das UIP-Muster selten vorkommt. Wichtige prognostische Faktoren sind die funktionelle Einschränkung und das Ausmaß der Fibrose im HRCT. Eine kürzlich publizierte Registerstudie aus Norwegen zeigte zudem, dass nicht nur eine fortgeschrittene Einschränkung relevant ist, sondern bei Patienten mit hochnormalen Ausgangsparametern in der Lungenfunktion und somit zunächst unbemerkter Restriktion der zunehmender Funktionsverlust auch bei vermeintlich normaler Lungenfunktion mit einer	

Stellungnehmer: Prof. Dr. Kreuter, Prof. Dr. Wirtz, Prof. Dr. Behr

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
eingeschränkten Prognose verbunden ist (Hoffmann-Vold AM et al., Tracking Impact of Interstitial Lung Disease in Systemic Sclerosis in a Complete Nationwide Cohort. Am J Respir Crit Care Med. 2019 Nov 15;200(10):1258-1266). Weitere relevante Faktoren sind eine afroamerikanische Ethnizität, die diffuse kutane SSc-Verlaufsform, das Vorhandensein von Anti-Topoisomerase-I-Antikörpern und/oder das Fehlen von Antizentromer-Antikörpern (Distler, O., et al., Current and future perspectives on management of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. Expert Rev Clin Immunol, 2019. 15(10): p. 1009-1017). Die SSc-ILD tritt in der Regel im frühen Krankheitsverlauf ein und ist meistens innerhalb der ersten 5-7 Jahre progredient (Steen, V.D., et al., Severe restrictive lung disease in systemic sclerosis. Arthritis Rheum, 1994. 37(9): p. 1283-9). Die Therapie der SSc-ILD erfolgt nach individualisierter Indikationsstellung. Als kontrollierte Studien zur Wirksamkeit von Immunsuppressiva in der Behandlung von ILDs sind die Scleroderma Lung Study I und II (SLS I und II) zu nennen. In diesen Studien konnte die Wirksamkeit von Cyclophosphamid (CYC) und Mycophenolat	

Stellungnehmer: Prof. Dr. Kreuter, Prof. Dr. Wirtz, Prof. Dr. Behr

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Mofetil (MMF) bei SSc-ILD demonstriert werden (Tashkin et al., Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. Lancet Respir Med 2016;4:708–19). Allerdings wurden diese Therapien aufgrund mangelnder Antragsstellung nicht zur Zulassung von MMF in dieser Indikation in Deutschland geführt. Eine Studie, die den Einsatz von Tocilizumab bei SSc analysierte hatte als sekundären Endpunkt Verlauf der Lungenfunktion, der unter Tocilizumab stabilisiert war (Khanna D, et al., Tocilizumab in systemic sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Respir Med. 2020 Oct;8(10):963-974). Eine Therapie mit Immunmodulatoren wird prinzipiellempfohlen. So empfiehlt die EULAR (European League Against Rheumatism, Kowal-Bielecka O et al. Ann Rheum Dis 2017;76:1327–39) in ihrer Leitlinie, CYC in der Therapie der SSc-ILD zu erwägen, vor allem bei Patient*innen mit progressiver ILD bei SSc. Daten zu MMF wurden aufgrund der erst nach Erstellung der Leitlinie erfolgten Publikation nicht berücksichtigt. Ein jüngster Delphi-Expertenkonsensus (Hoffmann-Vold AM et al. Lancet Rheumatol	

Stellungnehmer: Prof. Dr. Kreuter, Prof. Dr. Wirtz, Prof. Dr. Behr

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
2020;2:PE71–E83) empfiehlt für Patienten mit schwerer oder progressiver SSc-ILD folgende Therapien: Nintedanib, MMF, CYC, während Rituximab bei Progredienz erwogen werden kann. Ferner die Evaluation bzgl. einer autologen Blut-Stammzelltransplantation bzw. einer Lungentransplantation. Glukokortikoide sollten möglichst nicht oder in sehr geringen Dosierungen eingesetzt werden, da höhere Dosierungen die Entwicklung einer potentiell letalen renalen Krise begünstigen.	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Kreuter, Prof. Dr. Wirtz, Prof. Dr. Behr

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)
S 13 / S14 / S 23	Anmerkung: Zweckmäßige Vergleichstherapie: BSC Ausschluss der Teilpopulation MMF in der SENSICIS Studie Vorgeschlagene Änderung: a) Zweckmäßige Vergleichstherapie: Immunmodulatorische Therapie nach Datenlage (CYC, MMF) b) Inkludierung der der Patienten unter MMF in der Analyse Begründung: Einerseits ist die Darstellung in der Tabelle falsch. Es wird dargelegt, dass die Wirkstoffe Azathioprin, MMF, N-Acetylcystein, Rituximab, Cyclophosphamid, Ciclosporin und Tacrolimus zur Behandlung progredient verlaufender interstitieller Lungenerkrankungen nicht zugelassen sind. Allerdings handelt es sich in diesem Dossier nicht um progredient verlaufende interstitielle Lungenerkrankungen, sondern um die Lungenfibrose bei SSc ohne Berücksichtigung von Progressionskriterien. Darüber hinaus ist die in Deutschland fehlende Zulassung von MMF bei Patientinnen und Patienten mit SSc-ILD nicht auf die Therapierealität zu übertragen. Wie im allgemeinen Teil ausführlich	Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerO Kriterien zu berücksichtigen. Für die Herleitung der zVT wird auf die Tragenden Gründe verwiesen. zu 1. Zur Behandlung einer interstitiellen Lungenerkrankung bei Erwachsenen mit systemischer Sklerose (SSc-ILD) sind folgende Arzneimittel zugelassen: Methylprednisolon, Prednisolon, Prednison. zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommen zur Behandlung einer interstitiellen Lungenerkrankung bei Erwachsenen mit SSc-ILD 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 SSc-ILD grundsätzlich als Therapieoption in Betracht. Vor dem Hintergrund, dass es sich bei chronisch progredienten fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen überwiegend um eine Erkrankung des höheren Lebensalters handelt, die Möglichkeit einer Lungentransplantation maßgeblich durch patientenindividuelle Kriterien bestimmt

Stellungnehmer: Prof. Dr. Kreuter, Prof. Dr. Wirtz, Prof. Dr. Behr

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)
	dargestellt, gilt die Therapie mit MMF als eine Therapieoption bei dieser Manifestation dieser seltenen Erkrankung (Hoffmann-Vold AM et al. Lancet Rheumatol 2020;2:PE71–E83). Die Stellungnahme im Dossier, dass die Wirksamkeit von MMF bei Patientinnen und Patienten mit SSc-ILD noch nicht umfangreich untersucht worden sei, ist zu widersprechen, da hierzu eine kontrollierte Studie vorliegt (SLS II). In der klinischen Realität wird die weit überwiegende Mehrzahl der Patienten mit SSc-ILD mit immunmodulatorischen Medikamenten behandelt; in einer Erhebung der EUSTAR-Gruppe waren dies 71 % in der Gesamtgruppe der SSc Patienten, wobei SSc-ILD Patienten zusätzlich überrepräsentiert waren (Adler S, et al. Systemic sclerosis associated interstitial lung disease – individualized immunosuppressive therapy and course of lung function: results of the EUSTAR group. Arthritis Res Ther. 2018;20:17). Die Regularien des IQWiG geben vor, dass eine nicht zugelassene Therapie nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen werden kann. Die alleinige Berücksichtigung der BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie widerspricht jedoch hier der im Fall der SSc-ILD gelebten klinischen Praxis und dem ärztlichen Ethos. Dies ist insbesondere dahingehend relevant, als durch die Betrachtungsweise des IQWiG vor allem auch die vielfältigen unerwünschten Wirkungen der Immunsuppressiva nicht in die Bewertung eingehen, weshalb es in diesem Bereich zu einer Verzerrung des Ergebnisses der Bewertung kommt, die in einer relativen Überbewertung der unerwünschten Wirkungen von	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: Im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen keine Beschlüsse vor. 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 SSc-ILD stehen die oben genannten medikamentösen und nicht-medikamentösen Therapieoptionen zur Verfügung. In der vorliegenden Evidenz werden symptomatische Therapien der SSc-ILD zur Unterstützung der Atemfunktion, z. B. durch Physikalische Therapie empfohlen. Bei der SSc-ILD erfolgt die

Stellungnehmer: Prof. Dr. Kreuter, Prof. Dr. Wirtz, Prof. Dr. Behr

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)
	Nintedanib resultieren. Diese willkürliche Verzerrung sollte der gBA in seiner Gesamtsicht berücksichtigen.	Behandlung patientenindividuell zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität im Sinne von Best-Supportive-Care (BSC). In der klinischen Praxis werden zur Behandlung eines geringen Anteils der Patienten mit SSc-ILD, zusätzlich zur Behandlung im Sinne einer BSC, die Wirkstoffe Cyclophosphamid (CYC) und Mycophenolatmofetil (MMF) als mögliche Therapieoptionen eingesetzt. Die o.g. immunmodulatorischen Wirkstoffe sind jedoch für das vorliegende Anwendungsgebiet nicht zugelassen. Es 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 insbesondere für MMF keine generellen Empfehlungen für die Behandlung der SSc-ILD ableiten. Insgesamt hält es der G-BA daher für sachgerecht, von der Berücksichtigung dieser Wirkstoffe bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzusehen.

Stellungnehmer: Prof. Dr. Kreuter, Prof. Dr. Wirtz, Prof. Dr. Behr

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)
		Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Best-Supportive-Care bestimmt. Für die Nutzenbewertung von Nintedanib zur Behandlung einer interstitiellen Lungenerkrankung bei Erwachsenen mit systemischer Sklerose (SSc-ILD), wurde die randomisierte, kontrollierte, doppelt verblindete, multinationale Phase-III-Studie SENSICIS vorgelegt. Aus der Studie SENSICIS liegen Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie zu Nebenwirkungen vor. Insbesondere aufgrund der fehlenden Zulassung von MMF für Patienten mit SSc-ILD und auf Basis der vorliegenden Evidenz, aus der sich keine generellen Empfehlungen für die Behandlung der SSc-ILD ableiten lassen, wurde MMF nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt, so dass für die Nutzenbewertung von Nintedanib die Population unter Ausschluss der Patienten mit einer Begleitbehandlung mit Mycophenolat-Mofetil (MMF) herangezogen wird („non-MMF-Population“).

Stellungnehmer: Prof. Dr. Kreuter, Prof. Dr. Wirtz, Prof. Dr. Behr

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)
S 38	Anmerkung: Im Dossier des IQWiG wird konstatiert, dass die Einschätzung des pU, dass es sich bei der FVC um einen validen Surrogatendpunkt für die Mortalität handelt, nicht geteilt wird und die Ergebnisse des Endpunkts FVC werden folglich bei der Bewertung des Zusatznutzens nicht berücksichtigt. Vorgeschlagene Änderung: Anerkennung der FVC als Surrogatendpunkt für die Mortalität. Begründung: Eine norwegische Registerstudie (Hoffmann-Vold AM et al., Tracking Impact of Interstitial Lung Disease in Systemic Sclerosis in a Complete Nationwide Cohort. Am J Respir Crit Care Med. 2019 Nov 15;200(10):1258-1266) konnte zeigen, dass die SSc-ILD ein relevanter Mortalitätsfaktor der SSc ist. Selbst bei Patienten mit einer als im Normbereich liegenden baseline FVC (80-100%), korrelierten bei Vorliegen einer ILD die 5- und 10-Jahres Überlebensraten mit dem Überleben (bei ILD 69% / 56% versus keine ILD 83% und 80%). Eine jüngste Analyse der EUSTAR Datenbank zur SSc-ILD (Hoffmann-Vold AM et al., Progressive interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease in the EUSTAR database. Ann Rheum Dis.	<i>Jährliche Abnahme der forcierten Vitalkapazität (FVC)</i> Der Endpunkt jährliche Abnahme der forcierten Vitalkapazität (FVC) wurde in der Studie SENSICIS als primärer Endpunkt zu Woche 52 erhoben. Für den Endpunkt jährliche FVC-Abnahme [ml] zeigte sich in der Studie SENSICIS 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

Stellungnehmer: Prof. Dr. Kreuter, Prof. Dr. Wirtz, Prof. Dr. Behr

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)
	2020 Sep 28: annrheumdis-2020-217455) definierte die Identifizierung von Patient*innen mit einer progressiven SSc-ILD anhand des Verlaufs der Lungenfunktion. In der Analyse des FVC-Verlaufs (1. Messung zu letztverfügbarer Messung) fand sich eine höhere Mortalität für Patienten mit einem Abfall verglichen zu stabiler bzw. gebesserter FVC. Eine kombinierte Analyse der SLSI und II berichtete zudem, dass ein Abfall der FVC (und DLCO über 2 Jahre) ein besserer Mortalitätsprädiktor als die baseline Funktionswerte war (Volkman ER et al., Short-term progression of interstitial lung disease in systemic sclerosis predicts long-term survival in two independent clinical trial cohorts. Ann Rheum Dis. 2019 Jan;78(1):122-130). Eine kanadische Analyse zeigte, dass SSc-ILD Patienten mit einer hohen Kurzzeitmortalität solche mit einem höheren Abfall der FVC waren (Guler et al., Does Systemic Sclerosis-associated Interstitial Lung Disease Burn Out? Ann Am Thorac Soc Vol 15, No 12, pp 1427–1433). Die vom IQWiG geforderten Validierungskriterien für einen Surrogatparameter wie der FVC sind indes für eine seltene Erkrankung wie die SSc-ILD praktisch unerreichbar. Es muß daher aus klinisch-praktischer Sicht festgestellt werden, dass die Bestimmung der FVC im Krankheitsverlauf nicht nur einen wertvollen Messwert für klinische Entscheidungen darstellt, sondern auch auch direkt mit dem Krankheitsverlauf und der Prognose assoziiert ist. Wie bereits für die Idiopathische Pulmonale Fibrose (IPF) sieht die DGP die FVC daher als validen klinischen Parameter und hoch relevanten Studienendpunkt, der repräsentativ das Krankheitsgeschehen	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.

Stellungnehmer: Prof. Dr. Kreuter, Prof. Dr. Wirtz, Prof. Dr. Behr

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)
	widerspiegelt (Behr J, et al. Position Paper: Significance of the Forced Vital Capacity in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Pneumologie. 2015 Aug;69(8):455-8). Wenngleich unter formalen Aspekten der Anmerkung im Dossier (S. 82) zugestimmt wird, dass Daten zur IPF nicht ohne Weiteres auf SSc-ILD übertragbar sind, weil hierzu bisher noch keine wissenschaftlichen Daten vorliegen, muß jedoch auch festgehalten werden, dass eine Vielzahl von übereinstimmenden Beobachten zeigen, dass ein Abfall der FVC bei interstitiellen Lungenerkrankungen ganz generell einen ungünstigen Krankheitsverlauf anzeigen und prädisponieren. Dies untermauert die Sichtweise, dass es sich bei der FVC um ein grundlegendes biologisches Signal handelt, dessen positive Beeinflussung durch eine Intervention sich auch in positiven Effekten für den Patienten niederschlägt. Zusammenfassend muss somit die Lungenfunktion und speziell die FVC als relevanter Parameter zur Einschätzung der Morbidität und Mortalität bei SSc-ILD eingestuft werden. Ergänzend kann die Änderung der Lungenfunktion als Surrogat für Änderungen der Lebensqualität diskutiert werden. Noch unveröffentlichte Daten (Kreuter et al) zeigen eine Korrelation des Lungenfunktionsverlaufs mit der Änderung der Lebensqualität.	

Stellungnehmer: Prof. Dr. Kreuter, Prof. Dr. Wirtz, Prof. Dr. Behr

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)
S. 46	Anmerkung: In der Gesamtschau ergeben sich ausschließlich negative Effekte unterschiedlichen Ausmaßes für Nintedanib gegenüber einer BSC, jeweils mit der Wahrscheinlichkeit Hinweis Vorgeschlagene Änderung: Diese Beurteilung spiegelt nicht die klinische Realität wider. Einerseits wird bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie die in der Mehrzahl der SSc-ILD Patienten eingesetzte immunsuppressive Therapie mit ihren vielfältigen Nebenwirkungen (toxizität, erhöhte Infektanfälligkeit etc.) gegenüber den Nebenwirkungen von Nintedanib nicht berücksichtigt. Dies führt zu einer Überbewertung der negativen Effekte von Nintedanib, da die als Vergleichstherapie herangezogene BSC auf der Nebenwirkungsseite naturgemäß weniger eingreifend ist. An dieser Stelle muss allerdings auch festgehalten werden, dass durch den mehrjährigen Einsatz von Nintedanib bei Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose (IPF) eine große Erfahrung mit dem Umgang mit Nintedanib-Nebenwirkungen besteht. Dadurch lassen sich insbesondere Diarrhoen in aller Regel behandeln und kontrollieren, so dass sie selten zum Therapieabbruch führen. Andererseits wird der positive Effekt der Behandlung mit Nintedanib auf die FVC als klinisch und biologisch relevanten Messwert nicht berücksichtigt. Dies führt insgesamt, aus formalen Gründen zu einer Fehlbeurteilung des	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 zur Behandlung einer interstitiellen Lungenerkrankung bei Erwachsenen mit systemischer Sklerose (SSc-ILD). Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Best-Supportive-Care bestimmt. Für die Nutzenbewertung von Nintedanib zur Behandlung einer interstitiellen Lungenerkrankung bei Erwachsenen mit systemischer Sklerose (SSc-ILD), wurde die randomisierte, kontrollierte, doppelt verblindete, multinationale Phase-III-Studie SENSICIS vorgelegt. Aus der Studie SENSICIS liegen Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie zu Nebenwirkungen vor. Insgesamt aufgrund der fehlenden Zulassung von MMF für Patienten mit SSc-ILD und auf Basis der vorliegenden Evidenz, aus der sich keine generellen Empfehlungen für die Behandlung der SSc-ILD ableiten lassen, wurde MMF nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt, so dass für die Nutzenbewertung von Nintedanib die Population unter Ausschluss der Patienten mit einer

Stellungnehmer: Prof. Dr. Kreuter, Prof. Dr. Wirtz, Prof. Dr. Behr

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)
	Behandlungsansatzes mit Nintedanib bei Patienten mit SSc-ILD zu Ungunsten von Nintedanib.	Begleitbehandlung mit Mycophenolat-Mofetil (MMF) herangezogen wird („non-MMF-Population“). Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich in der Studie SENSICIS kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Kategorie Morbidität wurde in der Studie SENSICIS für den Endpunkt FACIT-Dyspnoe im Atemnot-Score kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt. Für den Funktionseinschränkungen-Score des FACIT-Dyspnoe zeigte sich ein statistisch signifikanter Nachteil von Nintedanib + BSC gegenüber Placebo + BSC, wobei die klinische Relevanz dieser statistisch signifikanten Verschlechterung nicht einschätzbar ist. Für die Skalen HAQ-DI, VAS Schmerzen, VAS Atemwegsprobleme und VAS Krankheits- schwere insgesamt des SHAQ zeigte sich in der Studie SENSICIS jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Studie SENSICIS zeigte sich für die VAS Darmprobleme des SHAQ ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Nachteil von Nintedanib + BSC gegenüber Placebo + BSC. Für die VAS Raynaud-Syndrom und VAS Digitale Ulzerationen des SHAQ zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Nachteil von Nintedanib + BSC gegenüber Placebo + BSC, wobei die klinische

Stellungnehmer: Prof. Dr. Kreuter, Prof. Dr. Wirtz, Prof. Dr. Behr

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)
		Relevanz dieser statistisch signifikanten Verschlechterung jeweils nicht einschätzbar ist. Für die Endpunkte EQ-5D VAS und Patient Global Impression of Health VAS zur Erfassung des Gesundheitszustands zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Kategorie Lebensqualität wurde für den Endpunkt SGRQ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt. In der Kategorie Nebenwirkungen zeigte sich für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) in der Studie SENCIS kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Nintedanib + BSC und Placebo + BSC. Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs wurde in der Studie SENCIS 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 Gesamtschau ergeben sich negative Effekte für Nintedanib gegenüber BSC in den Endpunkten VAS Darmprobleme des SHAQ und Abbruch wegen UE. Aufgrund der für Nintedanib berichteten gastrointestinalen Nebenwirkungen ist zu vermuten, dass der

Stellungnehmer: Prof. Dr. Kreuter, Prof. Dr. Wirtz, Prof. Dr. Behr

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)
		beobachtete negative Effekt der Kategorie Morbidität bei der VAS Darmprobleme ebenfalls zumindest teilweise auf die Nebenwirkungen von Nintedanib und nicht allein auf Veränderungen in der krankheitsspezifischen Symptomatik zurückzuführen ist. In Anbetracht der positiven Zulassungsentscheidung und unter Abwägung der vorliegenden Daten kommt der G-BA im vorliegenden Fall zu dem Schluss, dass die festgestellten Nachteile von Nintedanib + BSC gegenüber Placebo + BSC nicht zur Ableitung eines geringeren Nutzens führen. In der Gesamtbewertung kommt der G-BA daher zu dem Ergebnis, dass ein Zusatznutzen von Nintedanib gegenüber BSC für die Behandlung erwachsener Patienten mit SSc-ILD nicht belegt ist.

5.4 Stellungnahme: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Datum	7.12.2020
Stellungnahme zu	Nintedanib (Ofev®) (2020-08-15-D-546)
Stellungnahme von	<i>Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Der pharmazeutische Unternehmer Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH nimmt Stellung zum Nutzenbewertungsverfahren des Wirkstoffs Nintedanib zur Behandlung der interstitiellen Lungenerkrankung mit systemischer Sklerose als Hersteller und Zulassungsinhaber des Wirkstoffs bzw. der Arzneimittel • Methotrexat (metex®, Trexject®), in den Darreichungsformen Tabletten, Injektionslösung, Injektionslösung in einer Fertigspritze und Injektionslösung in einem Fertigpen, zur Behandlung von Autoimmunerkrankungen wie rheumatoider Arthritis, Psoriasis, Psoriasis-Arthritis oder Morbus Crohn zugelassen [1] [2] [3] [4] [5] und • Methotrexat (Methotrexat medac, MTX medac), in den Darreichungsformen Tabletten, Injektionslösung, Injektions- und Infusionslösung, Infusionslösung und Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, zur Behandlung von Krebserkrankungen wie u.a. akuter lymphatischer Leukämie, Osteosarkomen, Non-Hodgkin-Lymphomen oder Mammakarzinomen zugelassen [6] [7] [8]. Der vorgenannte Wirkstoff wird in dem zur Bewertung eingereichten Dossier des pharmazeutischen Unternehmers Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG bzw. Boehringer Ingelheim International GmbH [9] [10] [11], in den entsprechenden	Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO Kriterien zu berücksichtigen. Für die Herleitung der zVT wird auf die Tragenden Gründe verwiesen. zu 1. Zur Behandlung einer interstitiellen Lungenerkrankung bei Erwachsenen mit systemischer Sklerose (SSc-ILD) sind folgende Arzneimittel zugelassen: Methylprednisolon, Prednisolon, Prednison. zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommen zur Behandlung einer interstitiellen Lungenerkrankung bei Erwachsenen mit SSc-ILD 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 SSc-ILD grundsätzlich als Therapieoption in Betracht. Vor dem Hintergrund, dass es sich bei chronisch progredienten 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.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
G-BA Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie [12] und im entsprechenden IQWiG-Bericht [13] angeführt.	zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen keine Beschlüsse vor. 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 SSc-ILD stehen die oben genannten medikamentösen und nicht-medikamentösen Therapieoptionen zur Verfügung. In der vorliegenden Evidenz werden symptomatische Therapien der SSc-ILD zur Unterstützung der Atemfunktion, z. B. durch Physikalische Therapie empfohlen. Bei der SSc-ILD 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 eines geringen Anteils der Patienten mit SSc-ILD, zusätzlich zur Behandlung im Sinne einer BSC, die Wirkstoffe Cyclophosphamid (CYC) und Mycophenolatmofetil (MMF) als mögliche Therapieoptionen eingesetzt. Die o.g. immunmodulatorischen Wirkstoffe sind jedoch für das vorliegende Anwendungsgebiet nicht zugelassen. Es 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

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	der fehlenden Zulassung in Deutschland eher gering. Nach Überprüfung der vorliegenden Evidenz lassen sich insbesondere für MMF keine generellen Empfehlungen für die Behandlung der SSc-ILD ableiten. Insgesamt hält es der G-BA daher für sachgerecht, von der Berücksichtigung dieser Wirkstoffe bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzusehen.
2) Weltweit ist Methotrexat weder für die Behandlung der interstitiellen Lungenerkrankung noch für die Behandlung der systemischen Sklerose zugelassen. Gleichwohl wird aus klinischer Erfahrung weltweit „Methotrexat zur Therapie bei Patienten mit früher dcSSc von den Fachgesellschaften empfohlen“ [10] [14] [15] [16] und damit sowohl für die Behandlung der systemischen Sklerose und mithin auch bei der SSc-ILD mal bei 15%, mal bei 20% der Behandlungen wirksam eingesetzt [10] [17] [18].	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
3) In der dieser Nutzenbewertung zugrundeliegende Studie SENSICIS „konnten alle Patientinnen und Patienten eine stabile Vortherapie mit Mycophenolatmofetil (MMF) oder Methotrexat (MTX) in der Studie fortführen“ [13]. Deshalb erlaubt sich Medac an dieser Stelle, die angewendeten Prozentwerte der nicht	Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Best-Supportive-Care bestimmt. Für die Nutzenbewertung von Nintedanib zur Behandlung einer interstitiellen Lungenerkrankung bei Erwachsenen mit systemischer Sklerose (SSc-ILD), wurde die randomisierte, kontrollierte, doppelt verblindete, multinationale Phase-III-Studie SENSICIS vorgelegt. Aus der

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
zugelassenen Begleittherapien im Nintedanib-Studienarm hervorzuheben [19]: Baseline characteristics • Taking mycophenolate: 48,3 • Taking methotrexate: 8,0.	Studie SENCIS liegen Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie zu Nebenwirkungen vor. Insbesondere aufgrund der fehlenden Zulassung von MMF für Patienten mit SSc-ILD und auf Basis der vorliegenden Evidenz, aus der sich keine generellen Empfehlungen für die Behandlung der SSc-ILD ableiten lassen, wurde MMF nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt, so dass für die Nutzenbewertung von Nintedanib die Population unter Ausschluss der Patienten mit einer Begleitbehandlung mit Mycophenolat-Mofetil (MMF) herangezogen wird („non-MMF-Population“).

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

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] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation metex® PEN Injektionslösung im Fertigpen, Wedel Juli 2020
- [2] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation metex® 50 mg/ml Injektionslösung, Fertigspritze, Wedel Oktober 2019
- [3] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation metex® Injektionslösung 7,5 mg/ml, Wedel Juli 2020
- [4] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation metex® Tabletten, Wedel Juli 2020
- [5] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation Trexject® 10 mg/ml Injektionslösung, Fertigspritze, Wedel Oktober 2019
- [6] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation Methotrexat 15 Injektionslösung medac, Wedel Juli 2020
- [7] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation Methotrexat medac 25 mg/ml Injektionslösung, Wedel Juli 2020
- [8] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation Methotrexat medac 100 mg/ml Injektionslösung, Wedel Juli 2020
- [9] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Nintedanib (Ofev®). Modul 1, o.O. 2020
- [10] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Nintedanib (Ofev®). Modul 3A, o.O. 2020
- [11] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Nintedanib (Ofev®). Modul 4A, o.O. 2020
- [12] Gemeinsamer Bundesausschuss, Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V und Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V. Vorgang: 2020-B-150z Nintedanib, o.O. 2020
- [13] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Nintedanib (interstitielle Lungenerkrankung bei systemischer Sklerose) – Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. Dossierbewertung, Köln 2020 (= IQWiG-Berichte Nr. 993)
- [14] Kowal-Bielecka O et al., Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. Annals of the Rheumatic Diseases 2017;76:1327-1339
- [15] Fernández-Codina A et al., Treatment Algorithms for Systemic Sclerosis According to Experts. Arthritis Rheumatol. 2018;70:1820-1828
- [16] de Vries-Bouwstra JK et al., Worldwide Expert Agreement on Updated Recommendations for the Treatment of Systemic Sclerosis. The Journal of Rheumatology 2020;47:249-254
- [17] Adler, S et al. Systemic sclerosis associated interstitial lung disease - individualized immunosuppressive therapy and course of lung function: results of the EUSTAR group. Arthritis Res Ther 2018;20:17
- [18] Herrick AL et al., Treatment outcome in early diffuse cutaneous systemic sclerosis: the European Scleroderma Observational Study (ESOS). Annals of the Rheumatic Diseases 2017;76:1207-1218

- [19] Distler O et al., Nintedanib for Systemic Sclerosis–Associated Interstitial Lung Disease. N Engl J Med 2019;380:2518-2528

5.5 Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	07.12.2020
Stellungnahme zu	Nintedanib (Ofev®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 16. Dezember 2020 eine vom IQWiG erstellte Nutzenbewertung zu Nintedanib (Ofev®) von Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG aufgrund eines neuen Anwendungsgebiets veröffentlicht. Das Orphan Drug Nintedanib im neuen Anwendungsgebiet ist zugelassen zur Behandlung einer interstitiellen Lungenerkrankung bei Erwachsenen mit systemischer Sklerose (SSc-ILD). Die Bewertung wurde vom IQWiG im Vergleich zur zweckmäßige Vergleichstherapie durchgeführt, die vom G-BA als „Best-Supportive-Care“ bestimmt wurde. Das IQWiG sieht in seiner Bewertung auf der Basis einer randomisierten Zulassungsstudie einen Hinweis auf einen geringeren Nutzen. Diese Beurteilung ergibt sich aus negativen Effekten, die das Institut für die Endpunktkategorie der Nebenwirkungen feststellt. Der Hersteller beansprucht hingegen einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Dieser ergibt sich insb. aus Vorteilen bei der forcierten Vitalkapazität (FVC), die vom IQWiG jedoch nicht berücksichtigt werden.	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 zur Behandlung einer interstitiellen Lungenerkrankung bei Erwachsenen mit systemischer Sklerose (SSc-ILD). Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Best-Supportive-Care bestimmt. Für die Nutzenbewertung von Nintedanib zur Behandlung einer interstitiellen Lungenerkrankung bei Erwachsenen mit systemischer Sklerose (SSc-ILD), wurde die randomisierte, kontrollierte, doppelt verblindete, multinationale Phase-III-Studie SENSICIS vorgelegt. Aus der Studie SENSICIS liegen Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie zu Nebenwirkungen vor. Insbesondere aufgrund der fehlenden Zulassung von MMF für Patienten mit SSc-ILD und auf Basis der vorliegenden Evidenz, aus der sich keine generellen Empfehlungen für die Behandlung der SSc-ILD ableiten lassen, wurde MMF nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt, so dass für die Nutzenbewertung von Nintedanib die Population unter Ausschluss der Patienten mit einer Begleitbehandlung mit Mycophenolat-Mofetil (MMF) herangezogen wird („non-MMF-Population“).

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich in der Studie SENCIS kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Kategorie Morbidität wurde in der Studie SENCIS für den Endpunkt FACIT-Dyspnoe im Atemnot-Score kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt. Für den Funktionseinschränkungen-Score des FACIT-Dyspnoe zeigte sich ein statistisch signifikanter Nachteil von Nintedanib + BSC gegenüber Placebo + BSC, wobei die klinische Relevanz dieser statistisch signifikanten Verschlechterung nicht einschätzbar ist. Für die Skalen HAQ-DI, VAS Schmerzen, VAS Atemwegsprobleme und VAS Krankheits- schwere insgesamt des SHAQ zeigte sich in der Studie SENCIS jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Studie SENCIS zeigte sich für die VAS Darmprobleme des SHAQ ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Nachteil von Nintedanib + BSC gegenüber Placebo + BSC. Für die VAS Raynaud-Syndrom und VAS Digitale Ulzerationen des SHAQ zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Nachteil von Nintedanib + BSC gegenüber Placebo + BSC, wobei die klinische Relevanz dieser statistisch signifikanten Verschlechterung jeweils nicht einschätzbar ist. Für die Endpunkte EQ-5D VAS und Patient Global Impression of Health VAS zur Erfassung des Gesundheitszustands zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	In der Kategorie Lebensqualität wurde für den Endpunkt SGRQ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt. In der Kategorie Nebenwirkungen zeigte sich für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) in der Studie SENCIS kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Nintedanib + BSC und Placebo + BSC. Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs wurde in der Studie SENCIS 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 Gesamtschau ergeben sich negative Effekte für Nintedanib gegenüber BSC in den Endpunkten VAS Darmprobleme des SHAQ und Abbruch wegen UE. Aufgrund der für Nintedanib berichteten gastrointestinalen Nebenwirkungen ist zu vermuten, dass der beobachtete negative Effekt der Kategorie Morbidität bei der VAS Darmprobleme ebenfalls zumindest teilweise auf die Nebenwirkungen von Nintedanib und nicht allein auf Veränderungen in der krankheitsspezifischen Symptomatik zurückzuführen ist. In Anbetracht der positiven Zulassungsentscheidung und unter Abwägung der vorliegenden Daten kommt der G-BA im vorliegenden Fall zu dem Schluss, dass die festgestellten Nachteile von Nintedanib + BSC gegenüber Placebo + BSC nicht zur Ableitung eines geringeren Nutzens führen. In der Gesamtbewertung kommt der G-BA daher zu dem Ergebnis, dass ein Zusatznutzen von Nintedanib gegenüber BSC für die Behandlung erwachsener Patienten mit SSc-ILD nicht belegt ist.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Methodisches Vorgehen der IQWiG-Nutzenbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens Mit allen seit dem 15. Mai 2020 veröffentlichten IQWiG-Nutzenbewertungen wird erstmals seit dem Inkrafttreten des AMNOG auf den Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ verzichtet, welcher üblicherweise begründende Kommentare zum IQWiG-Vorgehen bezüglich aller relevanten Aspekte der Nutzenbewertung liefert, insb. auch zu den Ergebnissen der Studien und zu berücksichtigten Endpunkten. Der vfa hat von Beginn an anerkannt, dass die Corona-Situation zu Beginn der Pandemie eine Herausforderung für alle Beteiligte darstellt, die ein gegenseitiges Verständnis für die Arbeit unter besonderen Umständen verlangt. Die damit jedoch verbundenen Probleme wurden seitens des vfa stets in den Stellungnahmen zu den zurückliegenden Verfahren ausführlich beschrieben. Insb. nach einem halben Jahr der nun geltenden Vorgehensweise erscheint ein Verzicht auf integrale Bestandteile der Nutzenbewertung, die im Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ vorliegen, als nicht mehr vertretbar. Denn nur diese Kommentare können die gebotene Nachvollziehbarkeit und Transparenz der Nutzenbewertung und des Stellungnahmeverfahrens sicherstellen. Mit dem Wegfall der	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
begründenden Kommentare ist die Nutzenbewertung aktuell in wesentlichen Teilen weder nachvollziehbar noch transparent. Im Sinne der Nachvollziehbarkeit, Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens muss das IQWiG die volle Funktionalität seiner Bewertungsprozesse gewährleisten und zur umfassenden Kommentierung der Inhalte des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers zurückkehren. Für die vorliegenden Nutzenbewertung gilt die fehlende Verfahrenstransparenz im besonderen Maße für das methodische Vorgehen des IQWiG bei der Akzeptanz von Endpunkten zu patientenberichteten Endpunkten wie z.B. beim Endpunkt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SGRQ). Der Hersteller legt hierfür in seinem Dossier sowohl Responder-Analysen auf der Basis einer MID-Schwelle (Verschlechterung des SGRQ-Gesamtscores um ≥ 4 Punkte) wie auch die Ergebnisse mit absoluten Differenzen vor. Die Ergebnisse der Responder-Analyse werden vom IQWiG jedoch nicht berücksichtigt. Stattdessen berichtet das IQWiG nur die Ergebnisse zu absoluten Differenzen. Eine Begründung für dieses Vorgehen erfolgt seitens des IQWiG nicht. Das IQWiG verweist in der Nutzenbewertung auf die Anwendung der neuen Allgemeine Methoden in der Version 6.0 (veröffentlicht am 5.11.2020). Es muss hier also angenommen werden, dass die Responder-Analysen auf der Basis des MID-Schwellenwerts nicht berücksichtigt wurden, da das IQWiG seine neue Methodik anwendet und die MID nicht mind. 15 % der Skalenspannweite des	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Erhebungsinstruments beträgt. In der Nutzenbewertung wird dies jedoch nicht dargelegt, so dass auch unklar verbleibt, ob und wie das IQWiG hier eine Prüfung der Eignung der MID-Schwelle vorgenommen hat. Das Vorgehen des IQWiG ist damit intransparent. In den Nutzenbewertungen sollte nachvollziehbar begründet werden, wie das IQWiG zu seiner Bewertung kommt.	
Berücksichtigung von Responder-Analysen: Einzelfallprüfung, statt Anwendung des generischen IQWiG-Richtmaßes Wie bereits dargelegt, berichtet der Hersteller die Ergebnisse für den patientenberichteten Endpunkt SGRQ anhand der Responder-Analysen (MID-Schwellenwert ≥ 4 Punkte). Dies entspricht den in den zurückliegenden Verfahren vom G-BA bereits akzeptierten MID für den Endpunkt SGRQ. Diese Ergebnisse werden jedoch vom IQWiG nicht berücksichtigt, da das Institut offenbar den neuen Bewertungsansatz aus den „Allgemeinen Methoden 6.0“ anwendet, wonach eine MID mindestens das generische Richtmaß von 15% der Skalenspannweite des Erhebungsinstruments erreichen muss, um akzeptiert zu werden. Der vfa hatte die neue und nun erstmalig angewandte Methodik des IQWiG zum Umgang mit Responder-Analysen bereits im Stellungnahme-Verfahren zum Entwurf der Allgemeinen Methoden	<i>St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)</i> Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie SENSICIS mittels des SGRQ als Änderung zu Studienende erhoben. Der SGRQ beinhaltet die Domänen Symptome, Aktivität und Alltagsbelastung. Eine Reduktion des Scores bedeutet eine Verbesserung. 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 Gesamtscore des SGRQ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Ungeachtet der Frage, ob man in dieser Indikation Responderanalysen auf Basis eines Response-Kriteriums (Verringerung um ≥ 4 Punkte) berücksichtigen kann, zeigt sich in der Studie für den Endpunkt SGRQ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
6.0 kritisiert (1). Zuletzt hatte der vfa seine Sichtweise zur neuen IQWiG-Methodik gegenüber dem G-BA ausführlich dargelegt (2). Der vfa ist der Ansicht, dass die Anwendung eines generischen Richtmaßes zur Bewertung von geeigneten Responder-Schwellen problematisch ist (2): ▪ Das Richtmaß wurde nicht unter Beteiligung von Patientinnen und Patienten ermittelt. ▪ Das Richtmaß ist regelhaft höher als die MID-Werte, die bislang in AMNOG-Verfahren akzeptiert wurden. Durch die Anwendung des Richtmaßes würden fast alle bisher im AMNOG akzeptierten MID Ihre Gültigkeit verlieren. ▪ Das Richtmaß verfolgt einen „one-size-fits-all“-Ansatz, der bestehenden Unterschiedlichkeiten von MIDs nicht gerecht wird, die für bestimmte Patientinnen und Patienten mit Erkrankungen in speziellen Fragebögen individuell verschieden sein können. ▪ Das Richtmaß folgt nicht dem Entwicklungsansatz der internationalen Wissenschaft, die Bewertungsstandards von MIDs durch sinnvolle Qualitätskriterien zu verbessern. Der vfa empfiehlt deshalb (2): 1. Einzelfallprüfung statt „one-size-fits-all“ Der vfa hält eine bedenkenlose Anwendung des generischen Richtmaßes („15%“) für nicht angebracht. Die Eignung des Richtmaßes sollte in G-BA-Bewertungen in jedem Einzelfall geprüft	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
werden. Denn eine MID-Bewertung im „one-size-fits-all“-Ansatz wird den bekannten Unterschieden der Patientensicht auf bedeutsame Ergebnisse nicht gerecht. Zudem wird der Entwicklungsansatz der Wissenschaft zur Verbesserung von Bewertungsstandards mittels sinnvoller Qualitätskriterien dabei außer Acht gelassen. 2. Allgemein akzeptierter Katalog Bewertungskriterien Die Bestrebungen der wissenschaftlichen Gemeinschaft um verbesserte Bewertungskriterien sollten nicht ignoriert, sondern unterstützt werden. Ziel sollte ein allgemein akzeptierter Katalog von Bewertungskriterien sein, der eine angemessene Beurteilung der Zuverlässigkeit von MID erlaubt. Dieser sollte auf Grundlage der bisherigen Empfehlungen und im weiteren gemeinsamen Dialog aus Wissenschaft, Institutionen und Industrie entwickelt werden. Methoden zur Beurteilung von MID sollten erst dann geändert werden, wenn diese Diskussionen eine ausreichende Einigkeit erreicht haben. 3. Verfahrenskonsistenz Bis zur Festlegung einer verbesserten und allgemein akzeptierten Methode sollten die bisher geltenden Bewertungsmaßstäbe nicht geändert werden. Deshalb sollten alle bisher als etabliert bzw. validiert akzeptierten MID aus Gründen der Verfahrenskonsistenz auch weiterhin vom G-BA herangezogen werden. Die im vorliegenden Verfahren vom IQWiG ausgeschlossenen Auswertungen für den patientenberichteten Endpunkt SGRQ	Auch diese Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. 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.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
anhand Responder-Analysen mit MID-Schwellenwert ≥ 4 Punkte sollten deshalb vom G-BA auch herangezogen werden, da dieser MID-Schwellenwert in zurückliegenden Verfahren vom G-BA bereits akzeptiert wurde.	Für den Gesamtscore des SGRQ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Ungeachtet der Frage, ob man in dieser Indikation Responderanalysen auf Basis eines Response-Kriteriums (Verringerung um ≥ 4 Punkte) berücksichtigen kann, zeigt sich in der Studie für den Endpunkt SGRQ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.
Empfehlung des IQWiG zum Zusatznutzen widerspricht AM-NutzenV Die der Nutzenbewertung zugrunde gelegte zweckmäßige Vergleichstherapie „Best-Supportive-Care“ entspricht dem Komparator der maßgeblichen Zulassungsstudie. In einer solchen Konstellation widerspricht jedoch die Feststellung des IQWiG zum Ausmaß des Zusatznutzens der Vorgabe in § 7 Abs. 2 Satz 6 AM-NutzenV, wonach die Nutzenbewertung den Feststellungen der Zulassungsbehörde über Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels nicht widersprechen darf. Die Aussage eines gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestehenden geringeren Nutzens beinhaltet somit als solche einen Verstoß gegen diese Bindungswirkung, weil sie sich auf die Relation in der Bewertung des neuen Arzneimittels im Vergleich zum Komparator in der Zulassungsentscheidung bezieht. Ergänzend ist die klärende Begründung zum § 5 Abs. 7 der AM-NutzenV aufzuführen, wonach es heißt: „Ist der Komparator der Zulassungsstudie identisch mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ist durch die Zulassung	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 zur Behandlung einer interstitiellen Lungenerkrankung bei Erwachsenen mit systemischer Sklerose (SSc-ILD). Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Best-Supportive-Care bestimmt. Für die Nutzenbewertung von Nintedanib zur Behandlung einer interstitiellen Lungenerkrankung bei Erwachsenen mit systemischer Sklerose (SSc-ILD), wurde die randomisierte, kontrollierte, doppelt verblindete, multinationale Phase-III-Studie SENCIS vorgelegt. Aus der Studie SENCIS liegen Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie zu Nebenwirkungen vor. Insbesondere aufgrund der fehlenden Zulassung von MMF für Patienten mit SSc-ILD und auf Basis der vorliegenden Evidenz, aus der sich keine

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
sichergestellt, dass das zu bewertende Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht unterlegen ist.“	generellen Empfehlungen für die Behandlung der SSc-ILD ableiten lassen, wurde MMF nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt, so dass für die Nutzenbewertung von Nintedanib die Population unter Ausschluss der Patienten mit einer Begleitbehandlung mit Mycophenolat-Mofetil (MMF) herangezogen wird („non-MMF-Population“). Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich in der Studie SENSICIS kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Kategorie Morbidität wurde in der Studie SENSICIS für den Endpunkt FACIT-Dyspnoe im Atemnot-Score kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt. Für den Funktionseinschränkungen-Score des FACIT-Dyspnoe zeigte sich ein statistisch signifikanter Nachteil von Nintedanib + BSC gegenüber Placebo + BSC, wobei die klinische Relevanz dieser statistisch signifikanten Verschlechterung nicht einschätzbar ist. Für die Skalen HAQ-DI, VAS Schmerzen, VAS Atemwegsprobleme und VAS Krankheits- schwere insgesamt des SHAQ zeigte sich in der Studie SENSICIS jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Studie SENSICIS zeigte sich für die VAS Darmprobleme des SHAQ ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Nachteil von Nintedanib + BSC gegenüber Placebo + BSC. Für die VAS Raynaud-Syndrom und VAS Digitale Ulzerationen des SHAQ zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Nachteil von Nintedanib + BSC gegenüber Placebo + BSC, wobei die klinische Relevanz dieser statistisch signifikanten Verschlechterung jeweils nicht einschätzbar ist.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Für die Endpunkte EQ-5D VAS und Patient Global Impression of Health VAS zur Erfassung des Gesundheitszustands zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Kategorie Lebensqualität wurde für den Endpunkt SGRQ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt. In der Kategorie Nebenwirkungen zeigte sich für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) in der Studie SENSICIS kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Nintedanib + BSC und Placebo + BSC. Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs wurde in der Studie SENSICIS 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 Gesamtschau ergeben sich negative Effekte für Nintedanib gegenüber BSC in den Endpunkten VAS Darmprobleme des SHAQ und Abbruch wegen UE. Aufgrund der für Nintedanib berichteten gastrointestinalen Nebenwirkungen ist zu vermuten, dass der beobachtete negative Effekt der Kategorie Morbidität bei der VAS Darmprobleme ebenfalls zumindest teilweise auf die Nebenwirkungen von Nintedanib und nicht allein auf Veränderungen in der krankheitsspezifischen Symptomatik zurückzuführen ist. In Anbetracht der positiven Zulassungsentscheidung und unter Abwägung der vorliegenden Daten kommt der G-BA im vorliegenden Fall zu dem Schluss, dass die festgestellten Nachteile von Nintedanib + BSC

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	gegenüber Placebo + BSC nicht zur Ableitung eines geringeren Nutzens führen. In der Gesamtbewertung kommt der G-BA daher zu dem Ergebnis, dass ein Zusatznutzen von Nintedanib gegenüber BSC für die Behandlung erwachsener Patienten mit SSc-ILD nicht belegt ist.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

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:

1. vfa-Stellungnahme zum Entwurf der IQWiG „Allgemeinen Methoden“ Version 6.0 (31. Januar 2020) S. 5 ff.
2. vfa-Papier „Änderung des IQWiG-Methodenpapiers: Patientensicht im AMNOG in Gefahr“ (05. November 2020)

-

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Nintedanib (D-546 + D-568)

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 21. Dezember 2020
von 12.05 Uhr bis 13.32 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Mündliche Anhörung



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

Herr Dr. Henschel
Herr Dr. Raming
Herr Dr. Voss
Frau Dr. Mehlig

Angemeldeter Teilnehmer der **Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH:**

Herr Bahr

Angemeldete Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie:**

Frau Prof. Riemekasten
Herr Prof. Krüger

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.:**

Herr Prof. Kreuter
Herr Prof. Behr
Herr Prof. Wirtz (Back-Up)

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 12:05 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses in dieser Weihnachtswoche. Wir befinden uns im Stellungnahmeverfahren von Nintedanib, zwei neue Anwendungsgebiete, die in der heutigen Anhörung zusammengefasst worden sind; das ist einmal das Dossier 546 und einmal das Dossier 568. Für beide gibt es die Dossierbewertung des IQWiG vom 12. November dieses Jahres, zu der Stellung genommen hat in beiden Fällen Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG als pharmazeutischer Unternehmer, zum Dossier 546, also zur systemischen Sklerose, haben des Weiteren Stellung genommen die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, dann Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate und der vfa. Zum Dossier 568, das ist die interstitielle Lungenerkrankung, haben Stellung genommen die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit kontrollieren, da wir auch heute in diesem digitalen Format wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer, also für die Firma Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, müssten da sein Herr Dr. Henschel, Herr Dr. Raming, Herr Dr. Voss und Frau Dr. Mehlig, aus der klinischen Praxis müssten da sein für die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie Frau Professor Riemekasten und Herr Professor Krüger, für die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin Herr Professor Kreuter, Herr Professor Behr und Herr Professor Wirtz; Herr Wirtz ist nicht da. Dann müssten Herr Bahr für Medac da sein und Herr Rasch vom vfa. Er war die ganze Zeit da, ist sicher auch noch da. Dann frage ich: Ist noch jemand zugeschaltet, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist nicht der Fall. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht zusammenfassend, am besten zu beiden Anwendungsgebieten, Stellung zu nehmen und dann würden wir in die übliche Frage-und-Antwort-Runde einsteigen. Wer macht das für Boehringer? – Herr Dr. Henschel, bitte schön, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Henschel (Boehringer): Vielen Dank. – Vielen Dank, Herr Professor Hecken, für die freundliche Begrüßung und die Möglichkeit, einleitende Worte zu sprechen.

Sehr geehrte Damen und Herren! Zu Beginn möchte ich Ihnen gerne meine Kolleginnen und Kollegen vorstellen. Bei uns ist Frau Dr. Julia Mehlig; sie vertritt die Inhalte für den Bereich Health Technology Assessment. Des Weiteren ist Herr Dr. Florian Voss anwesend; er ist unser Experte für die Statistikthemen. Last, but not least, ist Herr Dr. Burkhard Raming dabei; er betreut das Projekt vonseiten der medizinischen Fachabteilung. Mein Name ist Andreas Henschel; ich leite bei Boehringer Ingelheim das Team Health Technology Assessment, das sich mit der frühen Nutzenbewertung befasst.

In der heutigen Doppelanhörung – Herr Hecken, Sie haben es eben erwähnt, wir haben heute zwei Verfahren, die wir betrachten – werden wir uns mit den beiden neuen Anwendungsgebieten des Produkts Ofev mit dem Wirkstoff Nintedanib befassen. Diese sind einmal als lange Namen die Behandlung anderer chronisch progredient fibrosierender interstitieller Lungenerkrankung, abgekürzt PF-ILD, sowie die Behandlung der interstitiellen Lungenerkrankung bei Erwachsenen mit systemischer Sklerose, abgekürzt SSc-ILD. Die Zulassung der PF-ILD wurde im Juli erteilt, die für die SSc-ILD-Indikation bereits im April dieses Jahres. Diese beiden neuen Anwendungsgebiete kommen zum bestehenden

Anwendungsgebiet von Ofev, der idiopathischen Lungenfibrose, kurz IPF, hinzu. Warum ist die IPF hier wichtig? Die Indikation der IPF ist der Hauptvertreter der chronischen PF-ILD. Das neue Anwendungsgebiet andere chronische PF-ILD vervollständigt nun quasi zusammen mit der bestehenden IPF-Indikation das dann komplette Erkrankungsbild der PF-ILD. Der Zusatznutzen der IPF-Indikation wurde im letzten Jahr vom G-BA mit dem Ausmaß „beträchtlich“ beschlossen.

Schauen wir nun einmal kurz übergeordnet auf die Erkrankung: Allen diesen drei Indikationen ist gemein, dass sie seltene chronisch progrediente Lungenerkrankungen darstellen. Charakterisiert sind diese Erkrankungen insbesondere durch den irreversiblen Verlust der Lungenfunktion. Das führt zu fortschreitenden Einschränkungen der körperlichen Leistungsfähigkeit und bei der Mehrheit der Patienten innerhalb weniger Jahre zum Tode. Die akuten Exazerbationen sind hier sehr häufig der Grund dafür; die kennen wir bereits von IPF. In beiden neuen Anwendungsgebieten gab es bis zur Zulassung von Ofev keine zugelassene Therapie.

Lassen Sie uns nun einen kurzen Blick auf die beiden Einzelindikationen werfen und auf die Evidenz dazu. Wenn Sie gestatten, Herr Vorsitzender, würde ich dazu gerne an meine Kollegin, Frau Mehlig, abgeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jawohl, gerne.

Frau Dr. Mehlig (Boehringer): Vielen Dank. – Sehr geehrte Damen und Herren! Wie bereits von Herrn Henschel erläutert, ist die PF-ILD eine schwere und fortschreitende Lungenerkrankung, die akute Exazerbation als schwerwiegendes und lebensbedrohliches Ereignis seine zentrale Komplikation sowohl der IPF als auch der anderen PF-ILD. Zu der von Boehringer Ingelheim in dieser Indikation durchgeführten INBUILD-Studie wurde dieses Ereignis im Endpunkt Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation oder Tod abgebildet. Die Vermeidung dieser beiden lebensbedrohlichen bzw. tödlichen Ereignisse ist ein zentrales Therapieziel.

Es zeigte sich, dass unter Nintedanib das Risiko für PF-ILD-Patienten, eine akute Exazerbation zu erleiden oder zu versterben, signifikant um 33 Prozent reduziert ist. Zur Einordnung des Mortalitätseffekts haben wir eine metaanalytische Auswertung der Studien aus der IPF und der INBUILD-Studie für den Endpunkt Zeit bis zum Tod unabhängig von der Ursache durchgeführt. Hier zeigte sich ebenfalls ein signifikantes Ergebnis zugunsten von Nintedanib. Die Reduktion des Mortalitätsrisikos zeigt sich auch im primären Endpunkt der Studie, nämlich zur Lungenfunktion der forcierten Vitalkapazität, kurz FVC, als Surrogat für die Mortalität. Diese Ergebnisse zum Zusatznutzen in der ILD werden zudem durch den L-PF-Fragebogen gestützt, durch den die patientenberichtete Symptomatik und Lebensqualität in der INBUILD-Studie erhoben wurde. Der L-PF wurde spezifisch für die PF-ILD entwickelt und validiert.

In der Stellungnahme haben wir nun weiterführende Responderanalysen zum L-PF vorgelegt, die den Vorteil von Nintedanib hinsichtlich der Symptome Atemnot und Husten sowie der Beeinträchtigung der Lebensqualität weiter bekräftigen. Hierbei waren die Anteile an Patienten mit einer Verschlechterung um mehr als 15 Prozent unter Nintedanib signifikant niedriger als unter der zVT. Die Nebenwirkungen aller drei Indikationen sind sehr ähnlich; hier zeigen sich insbesondere die in der Stoffklasse der Tyrosinkinaseinhibitoren bekannten Diarrhöen.

Betrachtet man die unerwünschten Ereignisse, kurz UE, übergeordnet, so zeigen sich in beiden neuen Indikationen keine Unterschiede bei den schwerwiegenden UE. Die Anzahl der schwerwiegenden UE war unter Nintedanib in den vom IQWiG betrachteten Populationen sogar numerisch geringer als in der jeweiligen Placebogruppe. Das gleiche Bild zeigt sich in der mit der Stellungnahme nachgereichten Auswertung zu den schwerwiegenden UE, die zum Therapieabbruch führten. Auch hier sehen wir keinen signifikanten Unterschied respektive einen numerischen Vorteil für Nintedanib.

Betrachten wir nun noch das Indikationsgebiet und Evidenz zu SSc-ILD. Hier ist die Lungensymptomatik zunächst schwächer ausgeprägt als bei der PF-ILD, und die Patienten sind jünger. Die SSc-ILD ist jedoch ebenfalls eine schwerwiegende und fortschreitende Lungenerkrankung und die ILD die häufigste Todesursache für die Patienten mit systemischer Sklerose. In der für die Indikation SSc-ILD durchgeführten SENSICIS-Studie sehen wir einen Vorteil bei der Verlangsamung des irreversiblen Verlusts der Lungenfunktion. Dieser bildet sich ebenfalls im signifikanten primären Endpunkt der Studie, der jährlichen FVC-Abnahme, ab, und der relative Effekt ist dabei über alle drei Indikationen konsistent. In der IQWiG-Bewertung wird dieser Endpunkt nicht als bewertungsrelevant angenommen, und in der Folge ergibt sich das Abweichen von der Zulassungsentscheidung, dass die Nebenwirkungen dort keinen positiven Effekten gegenüberstehen.

Insgesamt sieht Boehringer Ingelheim wie auch die EMA auf Grundlage der SENSICIS-Studie für Ofev ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis und einen Zusatznutzen im neuen Anwendungsgebiet der SSc-ILD. – Jetzt möchte ich gern an Herrn Henschel für die abschließenden Worte zurückgeben.

Herr Dr. Henschel (Boehringer): Vielen Dank. – Sehr geehrte Damen und Herren! Lassen Sie mich abschließend ganz knapp zusammenfassen: Für beide neuen Indikationen sehen wir positive Effekte beim Verlust der Lungenfunktion. Zusätzlich sehen wir bei den anderen chronischen IPF positive Effekte bei der Verbesserung im Endpunkt Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation oder Tod sowie bei der Lebensqualität. Bei der übergeordneten Betrachtung der unerwünschten Ereignisse sehen wir keine relevante Erhöhung von Nebenwirkungen. Gesamthaft sieht Boehringer Ingelheim damit einen Zusatznutzen von Ofev im neuen Anwendungsgebiet SSc und einen Zusatznutzen mit dem Ausmaß „beträchtlich“ für das neue Anwendungsgebiet andere chronische PF-ILD. – Wir freuen uns jetzt auf die Diskussion mit Ihnen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Dr. Henschel, Frau Dr. Mehlig, für diese Einführung. – Meine erste Frage geht an die Kliniker. Das Nebenwirkungsprofil ist schon angesprochen worden. Sie alle kennen die Bewertung des IQWiG. Deshalb die Frage an die Kliniker: Wie schätzen Sie das Nebenwirkungsprofil von Ofev bei der Behandlung von SSc-ILD und von PF-ILD dem Grunde nach ein? – Erste Frage.

Zweite Frage: Welche Rolle spielt aus Ihrer Sicht der Lungenfunktionsparameter FVC im klinischen Alltag, sowohl in den Indikationen SSc-ILD wie auch PF-ILD? Dann noch eine konkrete Frage zur SSc-ILD: Wie ist aus Ihrer Sicht der Stellenwert von MMF zur immunsuppressiven Therapie einzuschätzen? – Das wären die drei Fragen. Meine erste Frage, wie gesagt, Nebenwirkungsprofil, wie werten Sie in der Praxis diese Nebenwirkungen? Dann FVC und MMF. Wer von den Klinikern möchte dazu etwas sagen? – Herr Professor Kreuter, bitte schön.

Herr Prof. Kreuter (DGP): Ich möchte Frau Professor Riemekasten das Wort erteilen, Ladys first, für die Deutsche Rheumatologie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Riemekasten.

Frau Prof. Riemekasten (DGR): Dann fange ich gerne an. Das ist meine erste Anhörung; deshalb weiß ich nicht, wie ausführlich das ist. – Die Nebenwirkungen halte ich für händelbar und auch tolerierbar. Es gibt eine Subgruppe von Patienten; das ist aber eine wirkliche Minorität, die es nicht verträgt. Das sind auch die Patienten, bei denen man das absetzt oder reduziert, aber die große Mehrheit der Patienten verträgt das Medikament und hat entweder gar keine Nebenwirkungen oder nimmt diese so in Kauf. Nominell sind es hier zum Beispiel Durchfälle, 70 bis 80 Prozent; das kann ich in der klinischen Praxis gar nicht so nachvollziehen. Viele Patienten berichten mal über Episoden von Durchfall, die aber nur tageweise anhalten, dann wieder Wochen und Monate nicht vorhanden sind. Deshalb relativiert sich doch das Nebenwirkungsspektrum aus den Studien aus meiner klinischen Erfahrung sehr. Die forcierte Vitalkapazität ist für mich ein enorm wichtiger Surrogatparameter für das Überleben, aber letztlich auch für den Funktionszustand der Patienten, auch für die Mortalität. Das ist, glaube ich, in der Rheumatologie definitiv etabliert, und das ist für uns auch ein sehr guter, etablierter Outcome-Parameter.

Bezüglich des Nebenwirkungsspektrums der Wirksamkeit von MMF gehört das zu den Immunsuppressiva, und es ist mittlerweile das in Europa am häufigsten eingesetzte Medikament zur Behandlung der ILD. Es wird in Deutschland von den Krankenkassen extrem restriktiv behandelt, sodass es immer wieder Verordnungsschwierigkeiten und einen erhöhten, sehr hohen Aufwand gibt, dieses Medikament überhaupt zu verschreiben. Generell ist es so, dass sich Immunsuppressiva bei der systemischen Sklerose durchgesetzt haben. Hier gibt es einerseits placebokontrollierte Studien, zumindest zum Cyclophosphamid, aber auch zur autologen Stammzelltransplantation, die ganz klar den Stellenwert für die forcierte Vitalkapazität, aber auch für die Mortalität darstellen können. Für MMF gibt es mehr oder weniger indirekte Vergleiche, dass es ähnlich wirksam ist wie zum Beispiel Cyclophosphamid. Aus meiner Sicht ist es ein gut wirksames Medikament. Es ist vielleicht etwas weniger wirksam als Cyclophosphamid, aber weltweit ist es in der Behandlung der SSc-ILD absolut akzeptiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Professor Riemekasten. – Ergänzungen dazu aus Sicht der Kliniker? – Herr Professor Kreuter.

Herr Prof. Kreuter (DGP): Ich habe vielleicht drei wichtige Punkte. Der Wirkstoff wird bereits seit vielen Jahren in der Pneumologie eingesetzt. Wir kennen dieses Medikament seit über zehn Jahren durch die klinischen Studien. Wir wissen um diese Nebenwirkungen. Wir haben sehr viele Erfahrungen in den letzten Jahren mit dem Handling der Nebenwirkungen erreicht, wie Frau Professor Riemekasten es dargestellt hat. Gibt es diese Nebenwirkungen? Diese Nebenwirkungen sind in vielen Fällen durch Dosisreduktionen sehr gut beherrschbar, wie sie unter anderem auch in der Fachinformation gehandhabt werden, sodass ein Therapieabbruch wirklich nur in sehr wenigen Fällen notwendig ist. Dazu gehören auch noch andere Nebenwirkungen, wie Hepatotoxizität oder anderes. Das sind Dinge, die wir sehr lange kennen. Es gibt lange Beobachtungsverläufe, sowohl aus den Verlängerungsstudien und ... (akustisch unverständlich), von denen heute schon die Rede war, als auch von vielen praktischen Anwendungen und auch von sehr vielen Registern.

Der zweite Punkt zur Lungenfunktion – Jürgen Behr kann dazu gerne noch ergänzende Worte finden: Fangen wir mit diesem sogenannten PF-ILD-Typ an: Das ist keine eigenständige Erkrankung, sondern es ist ein Phänotyp, das ist eine Art von verschiedensten Arten von Lungenfibrosen, der IPF in sehr vielen Fällen, und zwar vor allen Dingen in klinischen Belangen. Hier geht es um den Verlauf dieser Erkrankung. Hier geht es aber auch um das Wissen um die Prognose dieser Erkrankungen und, wie eben gehört, um Komplikation wie beispielsweise die akute Exazerbation. Vielleicht darf man an dieser Stelle noch einmal betonen, dass die akute Exazerbation etwas ist, was sehr deutlich mit der Mortalität assoziiert ist. Die akute Exazerbation hat, zumindest bei der IPF und bei der PF-ILD Phänotyp... (akustisch unverständlich) eine kurzzeitige Mortalität von über 50 Prozent, wie vom IQWiG bereits erläutert.

Wir wissen aus sehr vielen Daten – die FDA hat sich sehr klar dazu geäußert und auch eine eigene Analyse gefahren, dass die Lungenfunktion, der Lungenfunktionsverlauf – und die DGP unter der Federführung von Jürgen Behr hat dazu auch Stellung genommen – ein Surrogatparameter ist, sowohl für den weiteren Verlauf der Morbidität als auch für die Mortalität über Komplikationen der Exazerbationen. Die Exazerbation ist deshalb bei der PF-ILD aus klinischer Sicht überhaupt nicht infrage zu stellen. Ähnlich verhält es sich aus unserer Sicht und Erfahrung bei der SSc-ILD. Da kann ich nur dem beipflichten, was Frau Professor Riemekasten gerade gesagt hat. Ich glaube, sowohl ihr klinischer Einsatz als auch die gerade in den letzten Monaten erschienene Literatur – das sind einige Arbeiten gerade aus dem ... (akustisch unverständlich) -register als auch aus ... (akustisch unverständlich) – zeigen sehr klar, womit die Lungenfunktion bei diesen Patienten korreliert, nämlich auch hier mit dem weiteren Verlauf, mit dem Schweregrad, aber vor allen Dingen auch mit der Mortalität.

Zum letzten Punkt, zum MMF, kann ich Frau Professor Riemekasten auch wieder nur beipflichten. Es ist ein zwar in Deutschland nicht zugelassenes Medikament, das, wenn es eingesetzt wird, von uns beantragt wird. Es gilt aber als Therapiestandard weltweit. Zwar wird, wenn Sie die Empfehlungen von ... (akustisch unverständlich) und europäischen Verbänden zur Rheumatologie und zur SSc gelesen haben, dieses Medikament noch nicht empfohlen. Das liegt aber daran, dass die ... (akustisch unverständlich) damals noch nicht veröffentlicht worden ist. Es gibt nun aber eine neuere Delphi Konsensus-Empfehlung, bei denen MMF beispielsweise als eindeutige Therapieoption aufgeführt worden ist und das MMF für uns zu einer Standardtherapie der SSc-ILD dazugehört.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Kreuter. – Herr Behr, haben Sie noch Ergänzungen, weil Herr Kreuter anfangs darauf verwiesen hatte? – Herr Professor Behr.

Herr Prof. Behr (DGP): Vielen Dank für das Wort. – Ich habe nur eine kurze Ergänzung. Ich würde insbesondere betonen, dass die Häufigkeit von interventionspflichtigen Diarrhöen im allgemeinen klinischen Anwendungsbereich von Nintedanib sehr viel weniger und sehr viel geringer ist, als die Zahl der in den Studien tatsächlich aufgetretenen Diarrhöen, die dort erfasst sind. Diese sind viel höher, als es im klinischen Alltag tatsächlich notwendig ist, zu intervenieren und den Patienten Hilfsmittel an die Hand zu geben oder auch die Therapie zu pausieren. Zum Zweiten hat unsere Erfahrung mit diesem Medikament sehr zugenommen. In den letzten Jahren gab es schon sehr regelhaft bei der idiopathische Lungenfibrose Einsätze. Zum Thema FVC möchte ich noch mal auf den Punkt hinweisen, dass es nicht darum geht,

ein in Milliliter ausgedrücktes Volumen, das man sozusagen für den Patienten sichert, zu betrachten, sondern man muss die forcierte Vitalkapazität – das ist das Lungenvolumen, das der Patient insgesamt atmen kann – als biologisches Signal werten. Wenn es mit einer Therapie gelingt, eine Verschlechterung dieses Wertes zu verhindern, dann ist das praktisch eine Änderung im Krankheitsverlauf, der sich langfristig auch zugunsten des Patienten auswirkt. Ich würde nur noch einmal darauf hinweisen wollen, dass man die Betrachtungsweise nicht auf diesen Milliliter setzen sollte, sondern das den logischen Impacts dieses Parameters entsprechend werten muss.

Zum dritten Punkt, dem MMF: Da ist es so, dass wir von der idiopathischen Lungenfibrose wissen, dass dort die Inflammation praktisch keine Rolle spielt und wir sogar die Erfahrung haben, dass immunmodulatorische Therapie bei dieser idiopathischen Lungenfibrose, die als Modellerkrankung einer Lungenfibrose sozusagen ohne entzündliche Komponente gelten kann, sogar ungünstig ist. In der PANTHER-Studie war unter Therapie mit Azathioprin ein vermehrtes Auftreten von Verschlechterung und sogar Mortalität gesehen worden, was inhaltlich von der Wirkweise als Purinantagonist ähnlich ist wie das Mycophenolatmofetil vom klinischen Wirkmechanismus her. Das heißt, bei der nicht IPF progredienten fibrosierenden Lungenerkrankung sind aber Grunderkrankungen, insbesondere aus dem Bereich der rheumatischen Erkrankungen wie bei Sklerodermie, aber auch rheumatoide Arthritis etc. mit im Spiel, die auch eine entzündliche Komponente in dieses Krankheitsbild einbringen. Das macht den Stellenwert der antientzündlichen oder immunmodulatorischen Therapie aus. Den haben bereits Frau Professor Riemekasten und Herr Professor Kreuter sehr gut dargelegt. Aber damit können wir das Krankheitsbild doch nicht komplett kontrollieren, sondern wir sehen die Fälle, die 20, 30 Prozent der Fälle, die in diesem progredient fibrosierenden Phänotyp übergehen, und da muss man dann auch ... (akustisch unverständlich) behandeln.

Es zeigt sich bei der systemischen Sklerodermie, dass schon im sehr frühen Krankheitsverlauf noch bei minimaler Einschränkung feststellbar ist, dass da bereits eine Progression stattfindet. In der SENSICIS-Studie sehen wir, dass eine Verminderung dieses Progressionsverhaltens mit Nintedanib erwartbar ist. Das heißt abschließend: Im Unterschied zur idiopathischen Lungenfibrose ist bei den anderen Erkrankungen oft auch eine entzündliche Komponente. Deshalb hat sich historisch die immunmodulatorische Therapie dort etabliert, auch mit Mycophenolatmofetil. Aber das kann das Gesamtbild nicht kontrollieren, und wir brauchen zusätzlich diesen antifibrotischen Ansatz mit Nintedanib. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Behr. – Jetzt habe ich als Erstes Herrn Vervölgyi vom IQWiG, dann Herrn Hastedt, GKV-SV, und Frau Groß, GKV-SV. – Herr Vervölgyi, bitte.

Herr Dr. Vervölgyi: Vielen Dank, Herr Hecken. – Ich möchte auf die Argumentation zum FVC eingehen. Ich glaube, dass wir uns einig sind, dass das die FVC ein Surrogatparameter ist. Das sagt sogar die EMA selbst. Sie geht nicht davon aus, dass das ein patientenrelevanter Endpunkt ist, sondern einfach ein Surrogatparameter. Sie sagt das in dem EPAR zur PF-ILD auch so, dass der durch Ergebnisse in anderen Endpunkten bestätigt werden muss, dass das alleine nicht ausreicht, sondern durch Bestätigung durch andere Endpunkte dazu führen kann, dass ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis da ist. Ich glaube, man muss zwei Dinge unterscheiden. Das ist gerade in den Äußerungen durch die Kliniker deutlich geworden. Ich glaube, Herr Kreuter hatte das so gesagt: Es ist ein Surrogatparameter für den weiteren

Verlauf. Das bedeutet eigentlich, dass für einen Patient, dessen FVC abnimmt, die Wahrscheinlichkeit höher ist, schwerer zu erkranken, früher zu versterben. Das zeigen auch die Arbeiten, die in den Stellungnahmen vorgelegt worden sind, sowohl von den Klinikern als auch vom Hersteller.

Was wir uns aber in so einer klinischen Studie anschauen wollen, ist: Wenn es einen Effekt auf die FVC gibt, ist das übertragbar und übersetzbar in einen Effekt für das Gesamtüberleben? Dafür reichen die Arbeiten allerdings nicht aus, sondern was die Arbeiten zeigen, ist, dass die FVC ein prognostischer Biomarker ist im Sinne von – wie ich gerade gesagt habe –, wer eine Abnahme hat, der hat ein höheres Risiko, zu versterben. Das heißt aber noch lange nicht, dass ein Effekt auf die FVC gleichzeitig auch in einen Effekt für das Gesamtüberleben übersetzt. Für die PF-ILD hat der Hersteller eine Surrogatvalidierung vorgelegt, die eigentlich erst einmal den methodischen Anforderungen genügt. Das heißt, da wurden Effekte für FVC und für das Gesamtüberleben korreliert. Da sind dann die Studien zu IPF und auch die INBUILD-Studie zu PF-ILD eingegangen. Dadurch hat sich gezeigt, dass der Effekt, der in der INBUILD-Studie im FVC aufgetreten ist, nicht groß genug ist, um davon auszugehen, dass für das Gesamtüberleben ein von Null unterschiedlicher Effekt da ist, sodass dass ein Vorteil im Gesamtüberleben da ist. Dafür haben die Daten nicht ausgereicht. Aber alle andere Literatur, die wir in den Stellungnahmen gesehen haben, die wir auch schon im Dossier gesehen haben, sagen über die FVC als Surrogatendpunkt eigentlich nichts aus, sondern nur über die FVC als prognostischen Biomarker.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Vervölgyi. – Wer möchte dazu Stellung nehmen? – Bitte schön, Frau Professor Riemekasten.

Frau Prof. Riemekasten (DGR): Ich glaube, dass einfach der Zeitpunkt noch nicht – – So, wie das Studiendesign war, war es einfach nicht möglich. Der Zeitpunkt, den man benötigt, um tatsächlich etwas auf die Mortalität zurückzuführen, ist sicherlich zu kurz. Das ist der eine Punkt. Zum anderen ist es sicher auch so, dass wir durchaus Subgruppen innerhalb der SSc und den Kohorten haben, wo es vielleicht hätte schneller gehen können, aber die in dieser Studie unter der gesamten Population der Studie durchaus untergingen. Ich denke, das wird mindestens eine Subgruppe von Patienten befassen, wo man absehen könnte, dass es – – Rein von der klinischen Erfahrung her kann ich ohne Probleme Patienten benennen, so in meinem Alter, wo ich sage: Hier müssen alle Register gezogen werden einschließlich alles, was zur Verfügung steht, auch wenn sich das letztlich vielleicht in dieser Studie nicht widerspiegelt. Sie müssen immer davon ausgehen, dass es bei dieser Erkrankung doch zu einem chronisch progredienten Abfall der FVC kommt. Die Patienten merken das oftmals nicht. Aber es gibt dann häufig einen starken Coup, wo plötzlich die Symptomatik schwerwiegend wird, wo oft der Bewegungsradius, dass alles erniedrigt wird, und diese Patienten sind dann nicht mehr weit von dem plötzlichen Versterben. Das sind rein die klinische Praxis und die Beobachtungen. Solche Patienten sind in dieser Studie nicht wirklich in dem Maße eingeschlossen worden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Riemekasten. Ergänzungen? – Ja, bitte schön, Herr Professor Kreuter.

Herr Prof. Kreuter (DGP): Vielleicht darf ich das kurz aus der Sicht der DGP noch zusätzlich kommentieren. Wir haben dieselbe Diskussion schon bei der idiopathischen Lungenfibrose

geführt, ein Erkrankungsbild, bei dem wir wissen, dass das mediane Überleben, je nachdem, wie weit fortgeschritten der Patient diagnostiziert wird, zwei bis drei Jahre ist. Auch da ist die FVC als primärer Endpunkt von den großen Arzneimittelbehörden anerkannt worden und nicht die Mortalität, was daran liegt –, dazu gibt es sehr gute Berechnungen –, dass man überhaupt solche Studien bei seltenen Indikationen nicht auflegen könnte. Genau hierum handelt es sich auch. Wir haben hier Erkrankungsbilder, bei denen es sich um Menschen mit seltenen Lungenerkrankungen handelt. Wir können dazu keine Mortalitätsstudien auflegen, einerseits weil zum Glück nicht genügend Menschen daran erkranken, und zum anderen, weil eigentlich diese Studien viel zu lange laufen könnten.

Vielleicht darf ich noch einen weiteren Punkt hinzufügen, auch das nur als Surrogat; aber es geht auch sehr häufig um die Lebensqualität, und wir wissen sehr gut unveröffentlicht noch zur SSc-ILD, aber beispielsweise aus dem deutschen Sprachraum zu IPF kommend, und das können wir, glaube ich, relativ gut auch zur PF-ILD in Kongruenz setzen, dass hier ein Abfall der Lungenfunktion sehr stark mit der Lebensqualität korreliert. Das wissen wir auch aus dem IPF-Register. Aber das ist ein sehr schlagkräftiges Argument. Ich glaube, nur nach der Mortalität zu schauen – – Es handelt sich nicht um eine onkologische Therapieindikation sondern, wenn auch mit ähnlicher Prognose verbunden, handelt es sich um eine ganz andere Krankheit für eine seltene Erkrankung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Kreuter. – Herr Vervölgyi dazu, dann Herr Hastedt und Frau Groß.

Herr Dr. Vervölgyi: Vielen Dank. – Ich möchte auf das eingehen, was Herr Kreuter gerade gesagt hat. Wir sind hier in einer seltenen Erkrankung; das ist richtig. Trotzdem: Wenn man sich die Studie zur PF-ILD anschaut, da sind fast 700 Patienten eingeschlossen. Das ist eine sehr große Studie. Was diese Studie noch mit sich bringt, ist ein Endpunkt, der eine Kombination aus Exazerbationen, die für die Patienten sehr schwerwiegende Folgen haben, und dem Versterben darstellt. Es gibt also Möglichkeiten, in einer solchen Situation nicht unbedingt auf ein Surrogat zurückzugreifen, sondern über andere Wege zu einem Zusatznutzen zu kommen, zum Beispiel durch diesen Endpunkt, bei dem sich ein Effekt zugunsten von Nintedanib gezeigt hat. Da kann man sich fragen, ob es notwendig ist, auf ein Surrogat zurückzugreifen, dessen Validität nicht hinreichend gezeigt ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte, Herr Professor Kreuter.

Herr Prof. Kreuter (DGP): Vielleicht kann ich das auch kurz kommentieren. – Ich glaube, wir müssen hier vor allen Dingen den klinischen Alltag betrachten. Die Lungenfunktion ist kein Surrogat für uns, sondern die Lungenfunktion ist das, womit der Patient jeden Tag zu uns kommt, womit wir den Verlauf kontrollieren. Darum fragen wir beispielsweise nicht nach Symptomatik, darum fragen wir nicht nach akuter Exazerbation, weil wir unsere Patienten behandeln müssen. Eine akute Exazerbation ist fast ein Todesurteil. Das heißt, wenn wir erst dann eine Therapie initiieren würden, wenn die akute Exazerbation eingetreten ist, wären wir ethisch gesehen viel zu spät und würden einen großen medizinischen Fehler machen. Warum ist die Lungenfunktion für uns so wichtig? Weil die Lungenfunktion mit dem Ausmaß des Schadens an der Lunge tatsächlich korreliert, den diese Erkrankung bei den Patienten verursacht.

Noch ein dritter Punkt zu der Zahl der eingeschlossenen Patienten: Dass da sehr viele Patienten eingeschlossen werden konnten, ich glaube, das zeigt, wie hoch der Bedarf ist, dass diese Patienten behandelt werden müssen. Wir haben bisher keine wirklich gute etablierte Therapie für all diese Formen, all diese progredienten Phänotypen bei unterschiedlichen Erkrankungen, die darin stecken. Herr Behr war der Leiter einer weiteren klinischen Studie, bei der in einer Phase-II-Studie das andere Medikament Pirfenidon eingesetzt wurde, und auch hier war die Lungenfunktion beispielsweise der wichtige primäre Endpunkt. Kurz zusammengefasst: Wir haben es hier mit einem absoluten ... (akustisch unverständlich) zu tun, das, glaube ich, erläutert, warum diese Studie ... (akustisch unverständlich), weil wir hier als Mediziner für unsere Patienten bis dato wirklich noch davor standen, keine gute Therapieoptionen zu haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Kreuter. – Haben Herr Behr und/oder Frau Riemekasten noch eine Ergänzung? – Ja, Herr Behr, bitte schön, eine Ergänzung, und dann Frau Riemekasten.

Herr Prof. Behr (DGP): Eine kurze Ergänzung nur dazu: Ich denke auch, dass die Hürden für eine Validierung der FVC im Hinblick auf die Gesamtmortalität für diese seltenen Erkrankungen zu hoch sind und in einer einzelnen Studie auch aus ethischen Gründen, weil wir die Patienten dann nicht behandeln müssten, nicht wirklich durchhaltbar ist. Zum anderen muss man sagen, dass die Tatsache, dass akute Exazerbation und Mortalität als gemeinsamer Endpunkt in der INBUILD-Studie doch etwas angezeigt haben, letztendlich die FVC umgekehrt auch validieren. Ich kann dem Kollegen da nicht ganz folgen, warum er das nicht auch so betrachtet hat, dass dadurch die FVC auch validiert wird. – Ansonsten, denke ich, hat Herr Kreuter das alles korrekt zusammengefasst.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Riemekasten, haben Sie noch Ergänzungen?

Frau Prof. Riemekasten (DGR): Lediglich noch die Ergänzung, dass die FVC letztlich als Outcome-Parameter für die Studie von diesen Studienbehörden akzeptiert wurde. Für uns ist das ein alltägliches Maß für die Prognose und Risikostratifizierung der Patienten. Es ist klar, dass es durch den natürlichen Verlauf absolut unethisch wäre, diese Patienten über zwei, drei Jahre unter den Gesichtspunkten in einer Studie zu belassen, nur um diesen Parameter der Mortalität zu erfüllen, weil letztlich gerade auf dem Gebiet der seltenen Erkrankung sehr viele Off-label-Therapien dann doch eingesetzt werden, um zu versuchen, den Krankheitsprozess aufzuhalten – zumindest in der Subgruppe von Patienten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Eyding jetzt dazu, dann würde ich in der normalen Fragestellerliste weitergehen. – Herr Eyding bitte, MDS.

Herr Eyding: Ich wollte Herrn Vervölgyi beispringen – das ist vielleicht ein bisschen propädeutisch –, aber ich glaube, man muss noch mal klarmachen, dass es einen Unterschied gibt zwischen dem fraglos bestehenden Zusammenhang zwischen FVC als Prognosemarker für die Mortalität und den Effekten, die man mit Interventionen auf diese beiden Maße erzielen kann. Ein entscheidender Punkt ist – das will ich vielleicht an einem Beispiel erläutern –: Man kann natürlich auf FVC einen Effekt erzielen, wenn das Medikament aber sehr schwere Nebenwirkungen zum Beispiel machen würde, was jetzt nicht für Nintedanib gilt, das ist jetzt

nur, um das zu illustrieren, weshalb es nicht so ganz einfach ist, um von dieser prognostischen Assoziation auf eine Intervention zu schließen. Also, wenn wir uns vorstellen, wir haben eine Intervention, die eine schwere Nebenwirkung macht, die auch einen kausalen Weg zum Tode hin hat, aber sich überhaupt nicht in der FVC niederschlägt, dann wird, glaube ich, unmittelbar klar, weshalb man in dieser Surrogatvalidierung zeigen muss, dass es eine Assoziation zwischen den Effekten auf FVC und den Effekten auf die Mortalität gibt. Das heißt, es kommt nicht darauf an, dass bei dem einzelnen Patienten FVC mit der Mortalitätswahrscheinlichkeit assoziiert ist, sondern es kommt darauf an, dass der Effekt der Intervention in einer vergleichenden Studie auf das Surrogat mit den Effekten auf den eigentlichen Endpunkt assoziiert ist.

Die Unsicherheit, die darin bestehen kann, dass es unterschiedliche Wege gibt, die zum Tode führen, die an FVC völlig vorbeilaufen, sieht man daran, dass die Assoziation dieser beiden Parameter in dieser Validierungsstudie relativ locker ist, weshalb das IQWiG eine andere Methode anwenden konnte oder musste, als es das üblicherweise tut, oder was man tut, wenn man eine sehr enge Assoziation hat, nämlich direkt aus der Regression auf den eigentlichen Endpunkt zurückzuschließen, sondern sie mussten hier diesen surrogate threshold effect anwenden, wofür der Effekt auf das FVC aufgrund der Unsicherheiten der Assoziationen zwischen den Effekten auf das FVC und den Effekten auf das Gesamtüberleben nicht groß genug war, um sicher davon auszugehen, dass man auch einen Überlebensvorteil hat. Das ist in dieser Studie nicht so tragisch; das ist schon angesprochen worden. Es gibt tatsächlich einen Nachweis bei diesem kombinierten Endpunkt Exazerbation und Tod, dass Nintedanib einen Vorteil aufweist. Man muss also in dem Falle gar nicht auf das Surrogat zurückgreifen, um den Vorteil von Nintedanib in dieser Situation zu zeigen. Ich wollte noch mal klarmachen, dass diese Surrogatvalidierung aufgrund der Assoziation zwischen dem Marker und dem eigentlichen Endpunkt nicht so einfach ist, wie das hier anklingt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Eyding. – Herr Professor Behr dazu.

Herr Prof. Behr (DGP): Ich denke, vom Grundsatz und der Herangehensweise her sind wir uns da nicht uneinig, Herr Eyding; das verstehe natürlich auch. Aber der Punkt ist der: Wir sehen in der FVC quasi die Änderung früher, als wenn wir warten, bis der Tod eintritt oder eine akute Exazerbation vorhanden ist. Was ich noch als einziges Argument beibringen kann, ist, dass es inzwischen für die idiopathische Lungenfibrose zahlreiche Beobachtungen aus Registern, aus Versicherungsdatenbanken etc. gibt, dass die antifibrotisch behandelten Patienten mit IPF tatsächlich jetzt auch einen Überlebensvorteil aufweisen. Also, es ist eben nur mit sehr großen Fallzahlen usw. dieser Zusammenhang darzustellen. Ich weiß, Sie können das auch kritisch sehen, weil das keine randomisiert prospektiven Studien sind, die damit in ihrer Interpretation nur bedingt zulässig sind, aber ich glaube trotzdem, dass das einen Impetus gibt, zu zeigen, wenn man das Medikament entsprechend einsetzt, dann leben diese Patienten länger. Zumindest für die IPF ist das, glaube ich, inzwischen gut gezeigt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Behr. – Jetzt habe ich Herrn Hastedt, GKV-SV, dann Frau Groß, dann Frau Ten Thoren, IQWiG, und Frau Wenzel-Seifert, KBV. – Herr Hastedt, bitte.

Herr Dr. Hastedt: Vielen Dank. – Ich muss noch mal auf die Nebenwirkungen zurückkommen. Meine Frage richtet sich sowohl an den pharmazeutischen Unternehmer als auch an die Kliniker. Es ist so, dass in beiden Studien ein recht deutlicher Nachteil beim Endpunkt Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse festgestellt wurde, und zwar hat immerhin jede oder jeder fünfte Patient die Therapie mit Nintedanib abgebrochen. In der schriftlichen Stellungnahme beschreibt der pharmazeutische Unternehmer die Nebenwirkungen unter Nintedanib aber als nicht relevant erhöht und, wie wir eben gehört haben, haben die Kliniker gesagt, dass die Nebenwirkungen durchaus händelbar seien. Ich frage mich aber, warum bei dieser schweren lebensbedrohlichen Erkrankung ohne zugelassene kausale Therapiealternativen dann doch so viele Patienten die Therapie abgebrochen haben. Angesichts des medizinischen Bedarfs in der Lage, in der sich die Patienten befinden, wäre es doch erstaunlich, wenn die Nebenwirkungen, die zum Therapieabbruch geführt haben, nicht auch sehr belastend gewesen wären.

Etwas mehr Klarheit hätte uns eventuell die Gesamtrate an schweren UE ab CTCAE Grad III liefern können; die hat der pharmazeutische Unternehmer aber leider nicht berichtet. Deshalb die Frage: Warum haben aus Ihrer Sicht so viele Patienten die Therapie mit Nintedanib abgebrochen, obwohl die Therapiesituation so schwierig ist und es keine zugelassenen Alternativen gibt? Und: Ist das Nebenwirkungsprofil eventuell doch belastender, als das der pharmazeutische Unternehmer beschrieben hat?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Hastedt, für diese Frage. – Dazu hat sich Herr Henschel vom pharmazeutischen Unternehmer gemeldet. – Herr Dr. Henschel, bitte.

Herr Dr. Henschel (Boehringer): Zu dem Thema Nebenwirkungen würde sich gerne Herr Raming äußern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Raming.

Herr Dr. Raming (Boehringer): Den Vorteilen von Nintedanib stehen auch Nachteile gegenüber, die sich aufgrund der gastrointestinalen Nebenwirkungen ergeben. Dies zeigt sich für nicht schwerwiegende UE, die zum Therapieabbruch führen, und insbesondere die Diarrhöen. Die Diarrhö – und das wurde schon diskutiert – ist aufgrund effektiver Behandlungsmöglichkeiten in der Regel ausreichend gut handhabbar. Im Vergleich der Nintedanib-Studien im Anwendungsgebiet der interstitiellen Lungenerkrankung zeigt sich für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führten, ein konsistentes Bild. Auch der Anteil der Patienten, die nach Abschluss der kontrollierten Studie der jeweiligen Studie vom Nintedanib-Arm in die jeweiligen einarmigen Fortsetzungsstudien wechselten, war vergleichbar, bei den INPULSIS-Studien etwa 90 Prozent, bei SENSICIS, 92 Prozent, bei der INBUILD-Studie 96 Prozent.

Dies spricht für eine insgesamt vergleichbare Akzeptanz des Nebenwirkungsprofils von Nintedanib über die Anwendungsgebiete hinweg. Bei der PF-ILD war die überwiegende Mehrzahl der Diarrhöen von einem Schweregrad nach CTCAE gemessen < 3. Etwa 90 Prozent der Patienten setzten die Behandlung mit Nintedanib fort, woraus abzuleiten ist, dass sich das UE Diarrhö bei den meisten Patienten des Nintedanib-Arms entsprechend der Empfehlungen des Prüfplans kontrollieren ließ. Etwa Analoges gilt auch für die systemische Sklerose und die damit verbundenen interstitiellen Lungenerkrankungen, die Diarrhöen, die

während der Therapie auftreten, sodass man sagen kann, das ist insgesamt vom Ausmaß her nicht etwas Neues für uns, sondern was sich im Grunde genommen durch diese RCTs konsistent durchzieht, jetzt allerdings – und Sie sprachen es an – in diesen Studien granulierter erfasst wurde und über die CTCAE-Graduierung qualitativ hochwertiger erfasst wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Raming, für diese Erläuterungen. – Herr Hastedt, ist damit Ihre Frage beantwortet?

Herr Dr. Hastedt: Ehrlich gesagt, eigentlich nicht. Ich hatte nicht konkret nach den Durchfällen gefragt. Sie haben jetzt dargestellt, warum die Durchfälle hier nicht so schwerwiegend gewesen wären, dass sie zum Therapieabbruch geführt und den Patienten nicht so sehr belastet hätten. Aber irgendetwas muss dazu geführt haben, dass mehr als jeder fünfte Patient unter Nintedanib die Therapie abgebrochen hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich schaue einmal. Herr Behr, hatten Sie sich dazu gemeldet?

Herr Prof. Behr (DGP): Ja, ich möchte darauf hinweisen, dass es ein Unterschied ist, ob man sich in einer Studie mit einem Medikament befindet, dessen Wirksamkeit in der Situation oder für die Erkrankung, die man untersucht, noch gar nicht gezeigt ist, weil beim Auftreten von Nebenwirkungen unter Umständen doch eher ein Therapieabbruch in Betracht gezogen wird, als wenn ich das im Allgemeinen in einer Indikation, die bereits einen Nachweis gezeigt hat, dass es eine Wirksamkeit aufweist, dann kann ich den Patienten hier besser motivieren, unter Umständen auch mal eine Nebenwirkung, zumindest vorübergehend, zu akzeptieren.

Das Zweite: Schiefelage bei dieser Betrachtungsweise ist, wie der Kollege richtig gesagt hat, es gibt keine zugelassene alternative Therapie. Es gibt sehr viele nicht zugelassene alternative Therapien, die in dieser Situation auch zum Einsatz kommen und dementsprechend für den behandelnden Studienarzt durchaus als Alternativen verfügbar sind und der Patient dann nicht in die Nichttherapie abfällt. Das ist eine ganz grundsätzliche Betrachtungsproblematik des IQWiG, dass es die nicht zugelassenen Alternativtherapien einfach ausschließt, damit auch deren Nebenwirkungen nicht zutage treten und damit die Nebenwirkungen des hier geprüften Medikaments umso stärker zutage treten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Behr. – Jetzt habe ich Herrn Köhler, PatV, dann Herrn Henschel vom pharmazeutischen Unternehmer, dann Frau Groß, Frau Ten Thoren, Frau Wenzel-Seifert und Frau Professor Riemekasten. – Zunächst Herr Köhler und dann Herr Henschel.

Herr Köhler: Ich kann das nicht ganz nachvollziehen, was Sie gerade gesagt haben, Herr Professor Behr. Gerade bei diesen Erkrankungen heißt es in entsprechenden Büchern: Die Patienten sollten einführend, aber rechtzeitig und vollständig über ihre Erkrankung aufgeklärt werden. Das schließt meiner Meinung nach auch die Prognose ein. Das ist eine extrem ernsthafte Erkrankung, und das bedeutet doch, dass Patienten nach einem Strohalm wie einer neuen Therapiemöglichkeit sicher greifen und nicht geneigt sind, recht frühzeitig eine Therapie abubrechen. Was hier auch schon zur Diskussion kam: Wenn ich unter den unerwünschten Ereignissen lese, Diarrhöen lassen sich gut behandeln und kontrollieren, und

dann sehe ich in dem Bericht, dass die unerwünschten Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt haben, keine schwerwiegenden waren, dann muss ich mich doch fragen, warum die nicht schwerwiegenden zu einem erhöhten Therapieabbruch geführt haben. Das finde ich nicht schlüssig. Wenn das schwerwiegende gewesen wären, könnte ich das nachvollziehen. Aber gut Therapierbare führen zu Therapieabbruch, wo doch den Patienten in aller Regel klar sein müsste, dass es hier um ihr Leben geht und nicht in ferner Zukunft erst. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Köhler. – Herr Henschel vom pharmazeutischen Unternehmer dazu. – Herr Henschel, bitte.

Herr Dr. Henschel (Boehringer): Zwei kurze Anmerkungen zu den Punkten von Herrn Hastedt: Wir sind gerade bei der SSc-ILD. Wir haben die Nebenwirkungen übergeordnet betrachtet, und wir sehen da keinen Unterschied bei allen AE, und wir sehen auch keinen Unterschied bei den schwerwiegenden AE sowie bei den schwerwiegenden AE, die zum Therapieabbruch führten. Das war da unsere übergeordnete Einschätzung. Die CTC-Klassifikation haben wir tatsächlich nur bei den Diarrhöen erhoben; deshalb haben wir die Gesamtrate von CTCAE > 3 leider nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Henschel. – Jetzt noch mal Blick auf Frau Professor Riemekasten. Hatten Sie sich auch zu den Nebenwirkungen gemeldet, Frau Professor Riemekasten, oder zu einem anderen Komplex? – Ja, dann würde ich Ihnen jetzt das Wort geben.

Frau Prof. Riemekasten (DGR): Einmal möchte ich mit einer Bemerkung bezüglich der Lunge Stellung nehmen, dass es nicht das alleinige Todesurteil der Patienten ist, aber es ist doch so ein zentrales Organ, das letztlich die Resistenz gegenüber allen anderen Todesursachen wie kardialer Todesursache, Herztod oder pulmonale arterielle Hypertonie entscheidend beeinflusst. Da ist dieILD für uns schon eines der zentralen Elemente. Bezüglich der Nebenwirkungen ist es so: Zumindest aus meiner Sicht und wie die Argumentation sehr häufig lief, war von Nintedanib erwartet worden, dass es nicht zu einer Stabilität führt, sondern nur den Progress verlangsamen wird. Das war auch die Erwartung, die vielfach die Patienten und die Ärzte dargestellt hatten. Demzufolge wird der Patient primär erwarten, dass er nichts merkt oder vielleicht nur einen langsamen Progress; langsam ist aber schwierig für einen einzelnen Patienten. Was er aber merken wird, sind entweder die milden oder wie auch immer gearteten Nebenwirkungen. Letztlich ist es das Problem jeder inneren Medizin.

Wir haben zum Beispiel auch die Behandlung des Hypertonus. Wenn der Hypertoniker sein Medikament nimmt, bekommt man vielleicht einen niedrigeren Blutdruck, das kann auch Nebenwirkungen machen, aber letztlich dauern die Langzeitfolgen ewig. Dasselbe ist mit dem Diabetes mellitus, wo die schwerwiegenden Erkrankungen erst in der Folge kommen und wir diese Surrogatmarker vermeintlich benötigen. Für mich ist das ähnlich, zumindest auf dem Gebiet der systemischen Sklerose, wie das Bosentan lief. Mit diesem Medikament hat man ein Neuauftreten von digitalen Ulcerationen verhindern können, aber die Patienten merken erst einmal nicht so viel oder aber diskrete Nebenwirkungen. Aber das ist für mich so ein Punkt, weshalb das erklärbar ist. Es ist auch so, dass wir es beispielsweise mit Cyclophosphamid, der relativ gravierenden Chemotherapie, in etwa schaffen, dass wir bei 70, 80 Prozent der Patienten zumindest eine vollkommene Stabilität erreichen. Das ist keine Langzeittherapie,

aber es ist für die Patienten schon eine Alternative, weshalb sie zumindest auf dem Gebiet der systemischen Sklerose die Therapie abbrechen, wenn es aus ihrer Sicht nicht vorwärtsgeht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Riemekasten. – Jetzt habe ich Frau Groß vom GKV-SV, dann Frau Ten Thoren vom IQWiG und dann Frau Wenzel-Seifert von der KBV. – Frau Groß, bitte.

Frau Groß: Ich habe eine Frage an die klinischen Experten, und zwar geht es um die Heterogenität der Erkrankungen bei den anderen chronischen PF-ILD. Das sind Erkrankungen, die von einer ganz unterschiedlichen Ätiologie herkommen, und die Zusammenfassung ist mit ähnlichen Pathomechanismen begründet. Meine Frage ist: Wie schätzen Sie diese Zusammenfassung dieser Erkrankungen ein? Welche Rolle spielt dabei die von der EMA geforderte Unterscheidung in dieses UIP-like pattern, also diese UIP-ähnlichen Muster im HRCT und diese nicht ähnlichen? Ist das ein Aspekt, der in Bezug auf die Ähnlichkeit zur IPF eine Rolle spielt, und spielt er auch bei der Auswahl der geeigneten Patienten in der Praxis eine Rolle?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Groß. – Jetzt habe ich Herrn Professor Kreuter. – Herr Professor Kreuter. – Man versteht gar nichts.

Herr Prof. Kreuter (DGP): Ich hoffe, jetzt. – Vielen Dank für diese sehr wichtige Frage. – Um noch einmal klarzumachen, was diese PF-ILD ist, ganz kurz: Das ist keine eigenständige Erkrankung, sondern das ist ein Phänotyp bei Patienten, die eine Lungenfibrose haben, die dann progredient verläuft. Darüber gibt es im Moment internationale von den Fachgesellschaften getriebene neue Definitionen, was als PF-ILD übernommen werden wird und übernommen werden soll. Da spielen die eben diskutierten Faktoren wie Lungenfunktion und andere Dinge eine wichtige Rolle. Wir wissen, dass die idiopathische Lungenfibrose – das hat der pharmazeutische Hersteller eben gesagt –, quasi der Prototyp des Ganzen ist. Ungefähr 95 Prozent oder mehr dieser Patienten sind stetig chronisch progredient, teilweise sehr heterogen verlaufend, aber progredient. Bei den anderen Erkrankungen ist das sehr unterschiedlich nach dem – sagen wir einmal – Subtyp; ob das eine Systemerkrankung im Fachgebiet von Frau Professor Riemekasten ist wie beispielsweise die rheumatoide Arthritis oder die bei uns in der Pneumologie sehr häufig zu sehende exogene allergische Alveolitis in ihrer fibrosierenden Form. Das ist ungefähr irgendetwas zwischen einem Viertel und 40 Prozent der Patienten, bei denen das verläuft. Wir wissen aus den Daten, die wir bisher haben – und die jüngsten Daten, die gerade aus Frankreich kommen, unterstützen das sehr gut: Das ist ein Subtyp bei diesen einzelnen Unterformen, der klinisch und prognostisch wie die idiopathische Lungenfibrose verläuft.

Vielleicht ganz kurz zu den radiologischen Unterscheidungen: Die radiologischen Unterscheidungen sind sehr komplex. Ich glaube, hier hat der pharmazeutische Hersteller zeigen können, dass es mehr oder weniger unabhängig von dem morphologischen Phänotyp ist, dass diese Effekte gesehen werden konnten. Wir wissen, dass dieser sogenannte UIP-Phänotyp radiologisch und/oder histologisch mit einer schlechteren Langzeitprognose behaftet ist. Es gibt Stimmen, die sagen, das liegt daran, dass das eher die fortgeschrittene Form der Erkrankung ist. Wir wissen aber – und hier darf ich noch mal auf Frau Professor Riemekasten verweisen, es gibt manche von diesen möglicherweise progredient verlaufenden Erkrankungen wie die SSc – nicht in dem Subtyp aus der SENSICIS-Studie, sondern der

INBUILD-Studie gesehen. Wir haben fast nie einen UIP-Phänotyp zusammen, immer eher einen LSEP-Phänotyp. Über den wissen wir: Auch diese Erkrankung kann in sehr vielen Fällen, 25 bis 30 Prozent der Patienten, chronisch progredient verlaufen, sodass die Radiomorphologie zwar ein wichtiger Kofaktor sein kann, aber nicht sein muss, sondern es wirklich sehr ... (akustisch unverständlich).

Vielleicht mein letztes Wort zur Therapieauswahl: Die Therapieauswahl bestimmt sich – das ist, glaube ich, eine sehr wichtige Frage – tatsächlich danach, ob wir einen fibrosierenden, das heißt vernarbenden Prozess, oder einen eher radiomorphologisch oder mit anderen Biomarkern gemessenen entzündlichen Phänotyp haben. Um den entzündlichen Phänotyp geht es heute nicht, sondern es geht um den fibrosierenden vernarbenden Phänotyp, ... (akustisch unverständlich)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Kreuter. – Haben Sie noch Ergänzungen, Frau Riemekasten, weil Herr Kreuter mehrfach auf Ihre Spezialität und Ihr Fachgebiet verwiesen hat?

Frau Prof. Riemekasten (DGR): Ja. – Bei der systemischen Sklerose haben wir sehr häufig den NRCP-Typ und nicht so sehr den UIP-Typ. Es ist nicht klar, welche Ursachen dahinterstecken. Insofern spielt diese Unterscheidung im klinischen Alltag kaum eine Rolle. Aber dennoch ist die Erkrankung in sich sehr heterogen. Ich glaube, in der Studie sind sehr heterogene Patientengruppen eingeschlossen worden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Groß, hat das Ihre Frage beantwortet?

Frau Groß: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann habe ich jetzt Frau Ten Thoren vom IQWiG und danach Frau Wenzel-Seifert von der KBV.

Frau Dr. Ten Thoren: Ich habe eine Frage zu den Patientenzahlen im Anwendungsgebiet auch der anderen PF-ILD an die Kliniker. Es geht darum, dass der pU in diesem Anwendungsgebiet rund 4 500 bis 11 400 Patientinnen und Patienten in der GKV angegeben hat. Bei der Berechnung der Patientenzahlen ist aber das Problem aufgetreten, dass die Prävalenzangabe, auf der das Ganze basiert, von uns als IQWiG als nicht geeignet für die Berechnung angesehen wird. Das liegt vor allem darin begründet, dass sämtliche neuerkrankten Patientinnen und Patienten in dieser prävalenten Population fehlen. Es sind verstorbene Patientinnen und Patienten nicht herausgerechnet, und es sind auch nicht alle relevanten ICD-Codes berücksichtigt worden. So viel – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich verstehe jetzt nichts mehr. – Ja, Patientenzahl, wer kann dazu etwas sagen? Herr Vervölgyi, wollen Sie es präzisieren, oder haben Sie eine andere Frage?

Frau Dr. Ten Thoren: Ich war noch nicht ganz fertig, Entschuldigung. Ich war nur gerade irritiert, weil es zu einem Verbindungsproblem gekommen war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das kann mal passieren. Okay, also bitte weiter, Frau Ten Thoren.

Frau Dr. Ten Thoren: Jetzt weiß ich nicht, bis wohin es gehört worden ist. – Soll ich noch mal von vorne anfangen? Ich weiß nicht, bis wohin meine Frage vernommen worden ist. – Also, konkret geht es darum, ob den klinischen Sachverständigen noch Studien bekannt sind, denen man für Deutschland repräsentative Angaben zur Prävalenz oder Inzidenz in der Zielpopulation für dieses spezielle Anwendungsgebiet, also für die anderen PF-ILD, entnehmen könnte, weil, wie gesagt, die Basis, die wir gerade haben, nicht bewertbar ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte dazu? – Ja, bitte schön, Herr Professor Kreuter.

Herr Prof. Kreuter (DGP): Vielen Dank. – Im Grunde genommen beziehen sich viele Daten, auf die Sie gerade anspielen, wenn ich das richtig verstanden habe, auf Untersuchungen, die ich zusammen mit dem Helmholtz-Institut in München durchgeführt habe. Was wir hier gemacht haben – vielleicht zur Erläuterung für die anderen –, es sei denn, ich täusche mich jetzt, dass das in den Dossiers anders stand: Das sind Daten, die von Krankenkassen kommen. Warum ist es nicht einfacher, alles zu berücksichtigen? Nun, das liegt einfach an der Unschärfe, mit der wir im deutschen System Daten erfassen. Vielen von Ihnen ist bewusst, dass hinter ICD-Kodierungen nicht immer die Erkrankungen stecken, auf die wir schauen wollen, sondern da ist eine sehr große Unschärfe; auch deshalb eine große Unschärfe, weil diese Kodierung nicht immer beispielsweise so, wie das in der Welt der interstitiellen Lungenerkrankung sein sollte, durch ein sogenanntes multidisziplinäres Board – – Das heißt, dass Fachleute aus den unterschiedlichsten Fachrichtungen dabeisaßen. Diese Unschärfe lässt sich aus den schlechten Daten, die wir in Deutschland haben, leider nicht ausrechnen. Von daher sind diese Daten, die wir haben – – Hier sind viele Kollegen mit verschiedenster Expertise drin gewesen, also Pneumologen, Gesundheitsökonomern usw., und haben das gemeinsam diskutiert. Es ist die beste Datenlage, die wir im Moment in Deutschland analysieren können. Zumindest für Deutschland gibt es keine. Es sind, wenn ich das richtig in Erinnerung habe, auch Register eingeführt worden. Register sind aber, da haben Sie wieder recht, sehr schwierig zu verwerten, weil Register einen großen Bias in den Inklusionen von Patienten haben. Zu kranke Patienten werden nicht aufgenommen, Nichtexperten bzw. große Zentren-Patienten werden nicht aufgenommen. Von daher sind diese Daten, die Sie von Schwarzkopf et al. notiert haben, die besten, die wir im Moment in Deutschland haben und auch haben können. Bessere Daten werden wir niemals bekommen können, leider.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kreuter. – Frau Ten Thoren, Nachfrage oder zufrieden mit den relativ schlechten Daten?

Frau Dr. Ten Thoren: Zufrieden mit den schlechten Daten natürlich nicht, aber das kann man jetzt nicht ändern oder heilen; das ist einfach ein Fakt, wie es ist. – Noch eine kurze Nachfrage an Herrn Professor Kreuter, wenn ich darf. Es geht auch ganz schnell. Er hat gerade zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem chronisch progredient fibrosierenden Verlauf bei den PF-ILD ausgeführt. Habe ich das richtig verstanden, dass Sie da 95 Prozent gesagt haben, also dass 95 Prozent der Patienten einen chronisch progredienten fibrosierenden Verlauf hatten, oder habe ich das falsch verstanden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kreuter.

Herr Prof. Kreuter (DGP): Das haben Sie falsch verstanden. 95 Prozent der Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose, bei den anderen Erkrankungen – dazu gibt es eine sehr schöne Arbeit aus dem New England Journal von vor wenigen Wochen, die derzeit die beste Evidenz weltweit zusammenträgt. Da beträgt es irgendwas zwischen 25 und 40 Prozent, je nach Entität. Es gibt ein deutsches Register, um darauf kurz abzuheben, das sind Ergebnisse, die mir noch nicht vorliegen, aber hoffentlich in den nächsten Wochen. Das haben wir in Bezug darauf ausgewertet, wie viele Patienten einen solchen progredienten Phänotyp haben. Aber, wie gesagt, diese Daten habe ich noch nicht. Das, was ich bisher aus den Daten gesehen habe, ist etwas, das zwischen 25 und 40 Prozent liegt.

Frau Dr. Ten Thoren: Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Riemekasten.

Frau Prof. Riemekasten (DGR): Ich wollte zur Prävalenz noch etwas sagen. Beispielsweise gibt es Daten aus der Rheumatologie, wo Patienten mit rheumatoider Arthritis auf das Vorhandensein von interstitiellen Lungenerkrankungen dezidiert untersucht wurden, wo bei 10 bis 20 Prozent der Patienten eine interstitielle Lungenerkrankung gefunden werden konnte, und die rheumatoide Arthritis ist 1 Prozent der Bevölkerung. Dasselbe ist, wenn man auf die Gruppe der Spondyloarthritis schaut, also Morbus Bechterew oder so, dass hier etwa 5 Prozent eine interstitielle Lungenerkrankung aufweisen. Wenn man sich die einzelnen rheumatologischen Krankheitsfälle anschaut, sind die hinsichtlich der ILD-Koinzidenz oder Koprävalenz durchaus untersucht. Da kann man eine Reihe von Daten bekommen, aber am besten untersucht ist es bei der häufigsten rheumatoiden Arthritis.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön für diese Ergänzung, Frau Riemekasten. – Jetzt habe ich Frau Wenzel-Seifert, dann Herrn Vervölgyi und dann würde ich Schluss machen wollen. – Bitte schön, Frau Wenzel-Seifert.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Vielen Dank. – Ich würde gerne noch mal auf die SSc eingehen. Vom IQWiG ist nur eine Teilpopulation herangezogen worden, nämlich die Patienten, die mit BSC behandelt worden sind, und nicht die, die MMF bekommen haben. Wenn man sich die Daten zur FVC auf selbst überlassenes Surrogat betrachtet anschaut, dann sieht es so aus, dass die BSC-Behandelten eine wesentlich schlechtere Abbremsung in ihrer Verschlechterung erfahren als diejenigen, die mit dem MMF behandelt worden sind. Zudem scheint der Effekt bei dieser Gruppe mit BSC auch nicht nachhaltig zu sein, da er von den Daten her gesehen im ersten Jahr deutlicher ausfällt als im zweiten Jahr. Daher meine Frage: Wie ist hier tatsächlich der Therapiestandard? Wer wird tatsächlich immunsuppressiv behandelt? Ich hatte Ihren vorherigen Ausführungen entnommen, dass Cyclophosphamid in Deutschland eine große Rolle spielt, MMF weniger und wohl auch auf einer schlechteren Evidenz. Aber welche Patienten werden tatsächlich mit Immunsuppressiva behandelt, und welche werden nicht damit behandelt? Und wenn ja, warum gibt es Kriterien dafür? Es stellt sich die Frage, welche Population für die Nutzenbewertung eigentlich herangezogen werden soll.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Professor Riemekasten.

Frau Prof. Riemekasten (DGR): Bei der systemischen Sklerose haben fast alle Patienten eine ILD in unterschiedlichem Ausmaß. Man muss sagen, auch viele mit der limitierten haben eine relativ konstante ILD, die kaum zu Buche schlägt, auch in der Prognose. Aber auch bei den Patienten mit diffuser systemischer Sklerose gibt es eine Reihe von Patienten, die leicht in dem Punkt zwischen 0 und 20 Prozent und relativ stabil sind. Generell gehen wir davon aus, dass 20 bis 30 Prozent der Patienten mit der diffus systemischen Sklerose deutlich progredient sind. Es ist so, dass die ersten fünf Jahre bei der systemischen Sklerose nach allem, was wir wissen, entscheidend sind und dass der Schaden, der dort passiert, nicht wiederzuholen ist. Das sind die Patienten, die dann auch permanent weiter diese Erkrankung aufweisen.

Wenn in den ersten Jahren keine ILD vorliegt, dann wird sie auch nicht später sein oder nur marginal vorhanden sein, wenn es keinen Progress gibt. Insofern richtet sich alles auf die Therapie der frühen Patienten. Ich habe eine Reihe von Patienten, die früher sehr aggressiv behandelt worden sind, aber jetzt mit Azathioprin behandelt werden oder einen stabilen Krankheitsverlauf in der Folge entwickelt haben, sodass wir immer wieder eigentlich die Patienten behandeln – Wir machen halbjährlich und jährlich die Lungenfunktion und schauen, wer sich verschlechtert oder wer stabil bleibt, der wird anders oder konstant behandelt. Also, wir richten uns in der Behandlungsindikation vor allen Dingen nach Symptomen wie Husten oder nach Dyspnoe-Verschlechterung, aber auch nach der forcierten Vitalkapazität und nach dem HRCT-Bild. Sie müssen sich vorstellen, dass immer nur eine Subgruppe von Patienten tatsächlich mit Cyclophosphamid behandelt wird; das machen wir in der Regel nur mit sechs bis zwölf Monaten. Dann versuchen wir, auf ein nebenwirkungseffektärmeres Medikament wie Azathioprin oder MMF zurückzuführen. Wie gesagt, im Alter altert vielleicht auch das Immunsystem etwas, haben wir häufig Patienten, die dann stabil sind. Wenn Sie sich die große Gruppe der ILD betrachten, kommen Sie auf die relativ kleine Zahl von Patienten, die vielleicht mit Cyclophosphamid oder mit MMF behandelt wird. Aber das zeigt eigentlich nur, dass die Ärzte sehr wohl unterscheiden, wen sie von dieser großen Gruppe behandeln und wen nicht.

Bezüglich MMF: Das war ein Nebeneffekt dieser Studie. Er hat gezeigt, dass MMF in einer placebokontrollierten prospektiven Studie wirksam ist, obwohl das Medikament schon mindestens ein halbes Jahr stabil sein sollte. Insofern ist für uns die Kombination aus Immunsuppressiva plus Nintedanib, was vielleicht noch nicht gesagt wurde – Es hat den Vorteil, dass es im Gegensatz zu den Immunsuppressiva nicht die respiratorischen Infekte erhöht und demzufolge für uns schon einen Zusatznutzen hat, weil es wirkt, aber eben nicht über die Immunsuppression. Das ist sozusagen schon ein deutlicher Erfolg. Warum das im zweiten Jahr vielleicht weniger ist, das kann ich auch noch nicht so ganz klären. Da ist zu sagen, dass nicht alle Patienten das Medikament weiter genommen haben, und dass es dann diese Erweiterungsstudie OLE gibt, in der alle Patienten in der Placebogruppe auch das Medikament bekommen haben. Insofern weiß ich nicht, ob man das für die Jahre danach sauber aufschlüsseln kann. – Habe ich Ihre Frage so beantworten können?

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Riemekasten. – Ich frage jetzt mal: Frau Wenzel-Seifert, okay? – Ja – Dann habe ich jetzt, ich vermute dazu, Herrn Hastedt und Frau Bickel, dann kämen wir zu Herrn Vervölgyi. – Herr Hastedt, GKV-SV, dann Frau Bickel, Kassenärztliche Bundesvereinigung. – Herr Hastedt.

Herr Dr. Hastedt: Nicht direkt dazu, aber auch zu dem Anwendungsgebiet systemische Sklerose. Es war so, wenn ich das richtig verstanden habe, dass die EMA eine Postzulassungsstudie beauftragt hat. Ich wollte den pharmazeutischen Unternehmer bitten, ob er noch ein paar Sätze dazu sagen kann, wie der Stand der Dinge ist und ob aus seiner Sicht diese Studie auch relevante Informationen für die Nutzenbewertung liefern können und wie der zeitliche Ablauf ist, das heißt, wann mit Ergebnissen zu rechnen ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Hastedt. – Wer macht das für den pU? Herr Henschel?

Herr Dr. Henschel (Boehringer): Genau, dazu würde sich Herr Raming kurz äußern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte.

Herr Dr. Raming (Boehringer): Es ist tatsächlich so, dass zurzeit eine post-authorisation study abgestimmt wird. Es gibt allerdings kein konkretes Protokoll. Was wir sagen können, ist, dass über mehrere Jahre eine solche nichtinterventionelle Studie, also eine reine Beobachtungsstudie, geplant ist und zurzeit mit den Behörden abgestimmt wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Aber noch keine klare zeitliche Dimension. Okay. – Frau Bickel.

Frau Bickel: Ich habe noch eine Frage bezüglich der non-MMF-Population, bzw. in der Studie waren knapp 50 Prozent der Patienten mit MMF behandelt. Das hörte sich nicht so an, dass es den deutschen Versorgungsstandard widerspiegelt. Könnten Sie dazu als pharmazeutischer Unternehmer noch etwas sagen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): pU, wer macht das? – Herr Henschel.

Herr Dr. Henschel (Boehringer): Dazu würde Herr Raming etwas sagen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Raming.

Herr Dr. Raming (Boehringer): Ich müsste noch mal nachfragen. Ich hatte jetzt ein akustisches Problem. Die non-MMF-Population – –

Frau Bickel: Nein, ich habe mich vielleicht auch unklar ausgedrückt. Also, ungefähr 50 Prozent der Patienten waren in der Gesamtpopulation mit MMF behandelt. Wenn ich die Ausführungen der Klinikerin verstanden habe, entspricht das nicht unbedingt der Realität, wie in Deutschland behandelt wird. Vielleicht können Sie dazu noch etwas sagen?

Herr Dr. Raming (Boehringer): Dazu haben wir Recherchedaten, sodass man davon ausgehen kann, dass möglicherweise eher um 12 Prozent in Deutschland mit MMF behandelt werden. Das, was wir in der SENSICIS-Studie sehen, spiegelt von der Versorgung her eher den US-Kontext repräsentativer wider. Da scheint der Anteil der MMF-behandelten Populationen ... (akustisch unverständlich)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Riemekasten, Sie haben sich ergänzend dazu durch Handheben gemeldet.

Frau Prof. Riemekasten (DGR): Das war keine nationale, sondern eine internationale Studie mit einem Studienleiter aus den USA. In den USA ist ganz klar MMF das Mittel der Wahl und allen anderen Medikamenten vorzuziehen. Die sind auch nicht so, dass sie Cyclophosphamid, gerade weil das häufig heute mehr i. v. gegeben wird, und das Orale doch noch deutlich nebenwirkungsreicher ist, nehmen die dort vordringlich MMF. Das ist dort der Standard. Deshalb wurde MMF zugelassen und immerhin bei 50 Prozent der Studienpatienten gegeben. Insofern zeigt es diese Multinationalität und ein wenig auch den Alleingang und den etwas ungerechtfertigten Alleingang Deutschlands gegenüber MMF bei der Behandlung der ILD.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Riemekasten. – Frau Bickel, Nachfrage dazu.

Frau Bickel: Sie sagten gerade „ungerechtfertigt“. Liegt das an der fehlenden Zulassung, oder warum sagen Sie „ungerechtfertigt“?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Professor Riemekasten.

Frau Prof. Riemekasten (DGR): Bei der systemischen Sklerose, muss ich sagen, ist Nintedanib das einzige Mittel, das im Moment zugelassen ist. Wir haben keinerlei zugelassene Medikamente. Insofern hantieren wir mit der Erkrankung nur noch – nur! – im Prinzip mit nicht zugelassenen Medikamenten. Da geben wir generell sehr viel Immunsuppressiva wie Cyclophosphamid. Aber die Studien sind eben da, dass MMF etwa gleich gut wirkt wie Cyclophosphamid, mit etwas weniger Nebenwirkungen behaftet ist und sicherlich bei 70, 80 Prozent auch völlig den Effekt des Cyclophosphamids durchaus gleichwertig haben wird; vielleicht nicht bei allen. Leider ist es so, dass es hier im Gegensatz zu Cyclophosphamid sehr restriktiv verwendet wird, weil es keine formale Zulassung hat. Cyclophosphamid ist nebenwirkungsreicher, wird aber im Allgemeinen von den Krankenkassen akzeptiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Groß, Nachfrage dazu oder eigener Komplex?

Frau Groß: Es geht noch mal um die andere Erkrankung, aber auch da zur geeigneten zVT.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann fragen Sie jetzt dazu. Danach würde ich noch Herrn Vervölgyi und Herrn Behr das Wort geben wollen, aber dann wäre aber Feierabend. – Frau Groß jetzt, dann Herr Vervölgyi, dann Herr Behr.

Frau Groß: Es kam auch Kritik, dass in der Studie zu den anderen PF-ILD BSC nicht die geeignete Vergleichstherapie wäre. Da wir jetzt lange über MMF bei der SSc-ILD gesprochen haben, wäre meine Frage: Was wäre anstatt BCS in der Erstlinientherapie noch geeignet gewesen? Welche Substanzen hätte man noch einsetzen sollen? Hat in der Studie in dem Sinne etwas gefehlt? Habe ich Ihre Stellungnahme da richtig verstanden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Behr oder Frau Riemekasten? – Herr Behr.

Herr Prof. Behr (DGP): Ich kann dazu etwas sagen. Prinzipiell ist es so, dass viele Patienten entweder mit PF-ILD oder auch mit systemischer Sklerose und interstitieller

Lungenerkrankung mit immunmodulatorischen Medikamenten behandelt werden. Das ist in Deutschland vor allem Azathioprin, was alternativ eingesetzt wird, aber einen großen Nachteil hat, weil es einen genetisch determinierten Enzym polymorphismus gibt, der zu Leberschäden und -reaktionen führen kann und etwa in 20 bis 30 Prozent der Fälle zum Therapieabbruch führt. In Deutschland war auch die preisliche Situation – zumindest in der Vergangenheit – ein großes Argument für die Kassen, alle Off-label-Anträge, die wir für MMF gestellt haben, häufig abzulehnen; selbst wenn Patienten Azathioprin nicht vertragen hatten, das abzulehnen. Von daher haben wir in der Vergangenheit schon sehr zu kämpfen gehabt, diese Therapien unseren Patienten überhaupt anzubieten.

Cyclophosphamid, um das noch mal zu sagen, hat auch keine Zulassung; es ist aber sehr viel günstiger, wird häufig stationär oder tagesstationär im Rahmen von Krankenhausbehandlungen gegeben und fällt deshalb nicht in den entsprechenden Topf und fällt nicht auf. Das ist eine traurige Situation für unsere Patienten, wo es eigentlich eine besser verträgliche und auch besser wirksame Therapie mit MMF gebe, die man im Übrigen häufig auch bei den Nichtsklerodermiepatienten einsetzen kann. Wir haben vorhin gesagt, dass es eine heterogene Gruppe von PF-ILD, also progressiv fibrosierender Erkrankung ist, aber die haben häufig auch einen entzündlichen Anteil. Diesen haben wir in der Vergangenheit immer schon entzündungshemmend oder immunmodulatorisch behandelt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Behr. – Zufrieden, Frau Groß?

Frau Groß: Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich Herrn Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Vielen Dank. – Ich habe noch eine ganz andere Frage, nämlich zu den in den beiden Studien erhobenen patientenberichteten Endpunkten, und zwar an den Hersteller. Sie hatten für die INBUILD-Studie Ergebnisse zum L-PF nachgereicht; auch zum Responsekriterium 15 Prozent, wie es im aktuellen Methodenpapier des IQWiG dargelegt ist. Allerdings fehlen da Ergebnisse zum Gesamtscore; wenn Sie sich dazu vielleicht noch äußern könnten. Was uns auch aufgefallen ist: Sie ersetzen fehlende Werte mittels multipler Imputation. Im SAP sind da 1 000 Wiederholungen angegeben, in der Stellungnahme haben Sie aber nur 100 Wiederholungen verwendet, was gegebenenfalls Auswirkungen auf das Ergebnis haben kann. Vielleicht könnten Sie sich dazu noch äußern.

Eine letzte Frage zu dem ganzen Komplex: Sie haben zwar Ergebnisse zum L-PF und auch zu den 15 Prozent nachgereicht, zu allen anderen patientenberichteten Endpunkten, also zum Beispiel zum SGRQ in der Studie SENSICIS nicht, zum K-Bild nicht und zu anderen patientenberichteten Endpunkten auch nicht. Vielleicht könnten Sie sich auch dazu noch äußern, bitte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Drei Fragen an den pU, wer macht das? – Herr Henschel.

Herr Dr. Henschel (Boehringer): Ich wäre dann so frech und würde das verteilen. Zuerst würde Frau Mehlig antworten und dann Herr Voss.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Frau Dr. Mehlig.

Frau Dr. Mehlig (Boehringer): Sie sprachen den L-PF-Fragebogen speziell in der PF-ILD an. Dazu vorab noch kurz zum Hintergrund: Der L-PF ist ein recht neues Instrument, das spezifisch für die PF-ILD entwickelt und validiert wurde. Da haben wir zum einen weitere Validierungsstudien zum L-PF vorgelegt, die jetzt die PF-ILD-spezifische Validität noch mal bestätigen. Das waren einmal präspezifizierte Analysen auf Basis der RCT-Daten und externe Evidenz in Form von qualitativen Studien. Die Responderanalysen zu den 15 Prozent haben wir auch auf den L-PF nachgereicht. Da zeigten sich die Effekte sowohl bei Atemnot und Husten als auch beim Symptomgesamtscore, der diese beiden Symptome enthält und auch dem Impactscore, der die Beeinträchtigung auf die Lebensqualität abbildet. Da zeigte sich jeweils, dass die Verschlechterung um 15 Prozent signifikant niedriger ist als unter der zVT. – So viel dazu. – Zum K-Bild würde mein Kollege ergänzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Mehlig. – Wer macht weiter? Herr Dr. Voss, bitte.

Herr Dr. Voss (Boehringer): Ich glaube, die erste Frage war zur multiplen Imputation. Da war für Sensitivitätsanalysen im Analyseplan vorgesehen, 1 000 Imputationen zu machen. Es hat sich aber gezeigt, dass es eigentlich recht stabil ist, auch mit weniger Imputationen. Deshalb haben wir für diese Responderanalysen 100 genommen, insbesondere, weil wir sehr viele Analysen machen, die sehr laufzeitintensiv sind. Aber eigentlich würde man nicht erwarten, dass der Hintergrund einen großen Unterschied macht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Eine Sache ist noch offen, Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Auch die Frage ist noch nicht beantwortet worden, warum es zum Gesamtscore des L-PF – – Da gibt es nicht nur den Symptomgesamtscore und den Impactgesamtscore, sondern einen übergeordneten Gesamtscore. Dazu liegen keine Ergebnisse vor. Die andere Frage war zum SGRQ, warum es dazu keine Ergebnisse gibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Danke. – Wer macht das? – Herr Henschel.

Herr Dr. Henschel (Boehringer): Das würde noch mal Frau Mehlig übernehmen.

Frau Dr. Mehlig (Boehringer): Noch mal zum Gesamtscore insgesamt, den haben Sie jetzt angesprochen. Das hatten wir nicht analysiert. In der INBUILD-Studie wurden sowohl das Symptom Husten als auch Atemnot als sekundäre Endpunkte präspezifiziert, darauf lag der Fokus. Man hatte sich deshalb diese Scores auch noch mit diesem Gesamtscore angeschaut, aber da liegen uns die Ergebnisse zu dem Over-all, den Sie ansprachen, aktuell leider nicht vor.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt haben wir noch die anderen Fragebögen.

Herr Dr. Voss (Boehringer): Zu den Fragebögen kann ich noch sagen: Wir haben uns in der Stellungnahme auf den L-PF konzentriert. Das liegt daran, dass sich die anderen Fragebögen nicht als sehr sensitiv erwiesen haben. Der L-PF ist ein neues Tool, das wir validiert haben. Er spiegelt schön den progredienten Verlauf der Erkrankung, aber man kann im Placebo-Arm auch die Verschlechterung der Patienten abbilden. In den anderen Endpunkten wie dem K-Wert zum Beispiel haben wir überhaupt keine Änderung im Placebo-Arm gesehen und auch

keine signifikanten Änderungen im stetigen Endpunkt. Daher war unser Fokus auf den L-PF, weil das das sensitivere Tool, zumindest in der INBUILD-Studie war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Vervölgyi, reicht das?

Herr Dr. Vervölgyi: Erst mal ja. Ich wollte nur noch kurz ergänzen, der SGRQ zum Beispiel ist nicht in der Studie im Bild erhoben worden, nur in der Studie SENSICIS, und da gibt es keine Responderanalysen. Aber dann ist das jetzt einfach so. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das nehmen wir zur Kenntnis. Danke schön. – Jetzt habe ich keine Wortmeldungen mehr. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, die wesentlichen Punkte der letzten anderthalb Stunden zusammenzufassen. Wer macht das? – Herr Henschel.

Herr Dr. Henschel (Boehringer): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die gemeinsame Diskussion und die Möglichkeit der Zusammenfassung. Ich mache es auch wirklich ganz kurz. Wir sind schon weit fortgeschritten mit der Zeit. Wir haben heute einige Einschätzungen – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sie können die anderthalb Stunden gern noch einmal nachspielen, Herr Henschel.

Herr Dr. Henschel (Boehringer): Ich befürchte nein. Das sieht man an meiner Zusammenfassung jetzt. – Wir haben einige Einschätzungen zur Bedeutung von FVC für die Therapie gehört, dann zur Relevanz der Exazerbation, und zum Schluss haben wir noch über die respiratorischen Effekte gesprochen, die sich in der verbesserten Lebensqualität darstellen, im L-PF-Fragebogen. Wir können den Gesamtscore, wenn das hilfreich ist, gerne nachreichen. Das würden wir dann diese Woche noch machen, kurz vor Weihnachten. Außerdem haben wir zur Bedeutung der unerwünschten Ereignisse für die Patienten gesprochen. Hier sehen wir gesamthaft für die SSc wie auch die EMA insgesamt ein positives Risiko-Nutzen-Verhältnis. Damit möchte ich auch schon schließen und Ihnen allen frohe Festtage wünschen. – Herzlichen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. Herzlichen Dank dafür, dass Sie uns jetzt anderthalb Stunden Rede und Antwort gestanden haben. Das gilt für den pharmazeutischen Unternehmer ebenso wie für die klinischen Experten. Danke an die Vertreter der Bänke, PatV, dass Sie sich mit Fragen beteiligt haben, und an das IQWiG. Wir können damit diese Anhörung beenden.

Ich wünsche Ihnen noch namens der Mitglieder des Unterausschusses ruhige, frohe Weihnachten. Wir haben keine andere Alternative – ich sage mal: zu Recht –, als mehr oder weniger in der Häuslichkeit zu bleiben. Da können wir forschen und studieren und die evidenzbasierte Medizin vorantreiben – in Ermangelung von Tanzlustbarkeiten aller Art. Es wird trotzdem schön werden. Hoffentlich sehen wir uns im nächsten Jahr bei der einen oder anderen Anhörung wieder. Wir bleiben alle gesund. Deshalb an dieser Stelle: Alles Gute, auch fürs neue Jahr. Es kann eigentlich nur besser werden. In diesem Sinne beenden wir diese Anhörung und schließen auch die Sitzung des Unterausschusses für heute. Wir sehen uns

morgen früh zur verabredeten Zeit wieder, auch zu den Nachbesprechungen von heute. –
Danke schön.

Schluss der Anhörung: 13:32 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**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-
medizinischen Fachgesellschaften und der
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
(AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2020-B-150z Nintedanib

Stand: Juli 2020

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

Nintedanib

zur Behandlung einer interstitiellen Lungenerkrankung bei Erwachsenen

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	<i>siehe Übersicht "II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet"</i>
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 (<i>Beschluss vom 17. Oktober 2019</i>)) • (Pirfenidon (<i>Beschluss vom 15. März 2012</i>))
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>siehe systematische Literaturrecherche</i>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Nintedanib L01XE31 Ofev®	<u>Anwendungsgebiet laut Fachinformation:</u> Ofev wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung der idiopathischen Lungenfibrose (IPF) Ofev wird angewendet zur Behandlung einer interstitiellen Lungenerkrankung bei Erwachsenen mit systemischer Sklerose (SSc-ILD). (Stand FI: April 2020) <u>Anwendungsgebiet laut Positive Opinion vom 28.05.2020:</u> Ofev is indicated in adults for the treatment of other chronic fibrosing interstitial lung diseases with a progressive phenotype.
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®	Esbriet wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung von leichter bis mittelschwerer idiopathischer pulmonaler Fibrose (IPF). (Stand FI: April 2018)

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen (Stand: Juli 2020)

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2020-B-150z (Nintedanib)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 15. Juli 2020

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.....	7
3.4 Leitlinien.....	8
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	23
Referenzen	26
Anhang	27

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CYC	cyclophosphamide
DM	dermatomyositis
ECMO	Extracorporeal Membrane Oxygenation
ECRI	ECRI Guidelines Trust
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
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
MDA5 (+)	Melanoma Differentiation-Associated Gene 5-positive
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
RPILD	progressive interstitial lung disease
SLS	Scleroderma Lung Study
SSc	systemic sclerosis
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Anwendungsgebiet 1:

„Ofev wird angewendet zur Behandlung einer interstitiellen Lungenerkrankung bei Erwachsenen mit systemischer Sklerose (SSc-ILD).“

Anwendungsgebiet 2:

„Ofev is indicated in adults for the treatment of other chronic fibrosing interstitial lung diseases with a progressive phenotype.“

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *interstitielle Lungenerkrankungen* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 26.06.2020 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, 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.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 819 Quellen. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 4 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

G-BA, 2020 [1].

Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Verordnung von Heilmitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Heilmittel-Richtlinie/Heilm-RL) in der Fassung vom 19. Mai 2011; veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 96 (S. 2247) vom 30. Juni 2011; in Kraft getreten am 1. Juli 2011; zuletzt geändert am 20. Februar 2020; veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 20.05.2020 B2; in Kraft getreten am 1. Juli 2020

Zweiter Teil: Zuordnung der Heilmittel zu Indikationen Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Erkrankungen der inneren Organe

Indikation		Ziel der Physikalischen Therapie	Heilmittelverordnung im Regelfall	
Diagnosengruppe	Leitsymptomatik: Funktionelle/strukturelle Schädigung		A. vorrangige Heilmittel B. optionale Heilmittel C. ergänzende Heilmittel D. standardisierte Heilmittelkombinationen	Verordnungsmengen je Diagnose ***** weitere Hinweise
AT1 Störungen der Atmung - mit prognostisch kurzzeitigem Behandlungsbedarf z. B. bei - Pneumonie, Pleuritis - Asthma bronchiale - Lungenfibrose - Thoraxoperation	a Atemnot, auch anfallsweise auftretend, ggf. auch Auswurf	Erlernen einer physiologischen Atmung, Verbesserung der Thoraxbeweglichkeit einschl. der Atemhilfsmuskulatur, der Expektoration und Hustentechnik	A. KG (Atemtherapie) C. KMT/Wärmetherapie (insbesondere heiße Rolle)/Inhalation	Erst-VO: - bis zu 6x/VO Gesamtverordnungsmenge des Regelfalls: - bis zu 6 Einheiten Frequenzempfehlung: - mind. 2x wöchentlich Ziel: Erlernen eines Eigenübungsprogrammes
	b Auswurf	Sekretlockerung, Sekretverflüssigung, Entzündungshemmung	A. Inhalation	
	c Husten, obstruktive Ventilationsstörungen	Spasmolyse der Bronchialmuskulatur	A. BGM C. Inhalation/Wärmetherapie (insbesondere heiße Rolle)	
AT2 Störungen der Atmung - mit prognostisch länger-dauerndem Behandlungsbedarf z. B. bei - ZNS-Erkrankungen - Erkrankungen des Rückenmarks - bei chronisch persistierenden Atemwegserkrankungen wie - Lungenfibrosen - chronischer Bronchitis - chronischem Emphysem	a Atemnot, auch anfallsweise auftretend, ggf. auch Auswurf	Erlernen einer physiologischen Atmung, Verbesserung der Thoraxbeweglichkeit einschl. der Atemhilfsmuskulatur, der Expektoration und Hustentechnik	A. KG (Atemtherapie) C. KMT/Wärmetherapie/Inhalation	Erst-VO: - bis zu 6x/VO Folge-VO: - bis zu 6x/VO Gesamtverordnungsmenge des Regelfalls: - bis zu 18 Einheiten davon für Massagetechniken bis zu 10 Einheiten Frequenzempfehlung: - mind. 1x wöchentlich Ziel: Erlernen eines Eigenübungsprogrammes Hinweise: Sofern im Einzelfall verlaufsabhängig unmittelbar ein Wechsel von AT1 zu AT2 medizinisch begründet ist, ist die bereits zu AT1 erfolgte Verordnungsmenge auf die Gesamtverordnungsmenge von AT2 anzurechnen. Ein Wechsel von AT2 zu AT1 ist nicht möglich.
	b Auswurf	Sekretlockerung, Sekretverflüssigung, Entzündungshemmung	A. Inhalation	
	c Husten, obstruktive Ventilationsstörungen	Spasmolyse der Bronchialmuskulatur	A. BGM C. Inhalation/Wärmetherapie (insbesondere heiße Rolle)	

3.2 Cochrane Reviews

Es konnten keine relevanten Quellen identifiziert werden.

3.3 Systematische Reviews

Es konnten keine relevanten Quellen identifiziert werden.

3.4 Leitlinien

Hinweis: Die Empfehlungen der folgend dargestellten Leitlinie beziehen sich auf das AWG 1: „Ofev wird angewendet zur Behandlung einer interstitiellen Lungenerkrankung bei Erwachsenen mit systemischer Sklerose (SSc-ILD)“. Es wurden alle Empfehlungen, unabhängig vom Zulassungsstatus, zur Therapie der betreffenden Indikation dargestellt.

Kowal-Bielecka O et al., 2017 [2].

European League against Rheumatism (EULAR)

Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis

Zielsetzung/Fragestellung

to update the 2009 European League against Rheumatism (EULAR) recommendations for the treatment of systemic sclerosis (SSc), with attention to new therapeutic questions

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: 32 clinical experts from Europe and the USA, 2 patients nominated by the pan-European patient association for SSc (systemic sclerosis) and 1 clinical epidemiologist
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: Potential conflicts of interest were declared by all participants. There was no involvement of third parties in the entire process of making these recommendations.
- Formulierung klinischer Fragestellungen nach PICO
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz
- Formale Konsensusprozesse beschrieben
- externes Begutachtungsverfahren nicht dargelegt
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt
- Regelmäßige Überprüfung der LL nicht beschrieben, da es sich jedoch um eine Aktualisierung einer Vorgängerversion handelt, wird davon ausgegangen, dass Aktualität der LL gesichert ist

Recherche/Suchzeitraum:

For new clinical questions, the literature search was performed on all articles published between 1966 and, as agreed by the panel, until 30 September 2014 in PubMed, EMBASE, the Cochrane Database for meta-analyses and the Cochrane Controlled Trials Register as well as the 2012 and 2013 EULAR and American College of Rheumatology (ACR) congress abstract archives. For clinical questions already included in the existing recommendations the same strategy was followed, searching from February 2007 to 30 September 2014. A standardised search strategy was used for all clinical questions.

LoE, GoR:

- GRADE

Sonstige methodische Hinweise

- externes Begutachtungsverfahren nicht dargelegt
- Regelmäßige Überprüfung der LL nicht beschrieben, da es sich jedoch um eine Aktualisierung einer Vorgängerversion handelt, wird davon ausgegangen, dass Aktualität der LL gesichert ist.

Empfehlungen: „Skin and lung disease“

Empfehlung (10) In view of the results from two high-quality RCTs and despite its known toxicity, cyclophosphamide should be considered for treatment of SSc-related interstitial lung disease (SSc-ILD), in particular for patients with SSc with progressive ILD (strength of recommendation: A).

The evidence regarding efficacy of CYC (cyclophosphamide) in SSc-ILD results mainly from two high-quality (Jadad score 5) RCTs and their subanalyses.^{58 59} The first trial (Scleroderma Lung Study (SLS)), involving 158 patients with SSc with active alveolitis, demonstrated that CYC given orally at a dose of 1–2 mg/kg/day improved lung volumes, dyspnoea score and quality of life over 12 months compared with placebo.⁵⁸ The placebo-corrected mean (95% CI) improvement in forced vital capacity (FVC) and total lung capacity (TLC) was 2.5% (0.3%–4.8%) and 4.1% (0.5%–7.7%), respectively ($p=0.03$ for both measures). No significant effect on diffusing lung capacity for carbon monoxide (DLCO) could be demonstrated. CYC also improved the transitional dyspnoea index, the health assessment questionnaire (HAQ) disability index and the vitality and health-transition domains of the Short-Form 36 ($p<0.05$ vs placebo for all measures).⁵⁸ Subanalysis of the SLS revealed that CYC therapy was also associated with significant improvement in high resolution computed tomography (HRCT) score.⁶⁰ Extension of the SLS study showed that the FVC continued to improve after cessation of CYC treatment reaching a maximum at 18 months: 6 months after stopping CYC therapy (mean FVC difference vs placebo:subanalyses.^{58 59} The first trial 4,16%, $p=0.01$).⁶¹ The beneficial effects of CYC disappeared 1 year after CYC was terminated. The effect of CYC was greater in patients with more severe lung and/or skin disease.^{61 62} The mean FVC improvement in patients with baseline FVC lower than 70% of predicted was 4.62% at 12 months and 6.8% at 18 months ($p<0.006$ for both time points), while in patients with baseline FVC>70% of predicted the mean treatment effect was 0.55% at 12 months and 2.67% 18 months ($p>0.05$ for both time points). Another subanalysis of the SLS study revealed that the HRCT score and skin disease were independent predictors of response to CYC therapy.⁶² In patients with 50% or more of any lung zone involved by reticular infiltrates on HRCT and/or with mRSS of at least 23/51, the CYC treatment effect was 9.81% at 18 months ($p<0.001$) versus no treatment effect (0.58% difference, $p>0.05$) in patients with less severe HRCT findings and a lower mRSS at baseline.

The second trial evaluated CYC (intravenously at a dose of 600 mg/m²/month) compared with placebo in 45 patients with SSc-ILD.⁵⁹ Active treatment included six infusions of CYC given at 4-week intervals followed by oral azathioprine (2.5 mg/kg/day) or placebo for 6 months. Prednisolone (20 mg on alternate days) was co-administered in the active treatment group. The mean adjusted between-group difference in FVC was 4.2% in favour of CYC, which just missed statistical significance ($p=0.08$). The lung diffusing capacity for carbon monoxide and other outcome measures did not improve.⁵⁹ Considering the results of both RCTs and the fact that the benefit of CYC was mainly due to inhibition of progression of SSc-ILD, the experts recommend that CYC therapy should be considered in particular in patients with progressive lung disease. As in the previous 2009 recommendations there was unanimous consensus of

the experts with respect to the CYC dose and duration of treatment to be tailored individually dependent on the clinical condition and response. Potential risks of bone marrow suppression, teratogenicity, gonadal failure and haemorrhagic cystitis must be always considered.⁶³

Referenzen aus Leitlinien

58 Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med* 2006;354:2655–66.

59 Hoyles RK, Ellis RW, Wellsbury J, et al. A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma. *Arthritis Rheum* 2006;54:3962–70.

60 Goldin J, Elashoff R, Kim HJ, et al. Treatment of scleroderma-interstitial lung disease with cyclophosphamide is associated with less progressive fibrosis on serial thoracic high-resolution CT scan than placebo: findings from the scleroderma lung study. *Chest* 2009;136:1333–40.

61 Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, et al. Effects of 1-year treatment with cyclophosphamide on outcomes at 2 years in scleroderma lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:1026–34.

62 Roth MD, Tseng CH, Clements PJ, et al. Predicting treatment outcomes and responder subsets in scleroderma-related interstitial lung disease. *Arthritis Rheum* 2011;63:2797–808.

63 Lynch JP III, McCune WJ. Immunosuppressive and cytotoxic pharmacotherapy for pulmonary disorders. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:395–420.

Hinweis: Die Empfehlungen der folgend dargestellten Leitlinien beziehen sich auf das AWG 2: „Ofev is indicated in adults for the treatment of other chronic fibrosing interstitial lung diseases with a progressive phenotype.“ Es wurden alle Empfehlungen, unabhängig vom Zulassungsstatus, zur Therapie der betreffenden Indikation dargestellt.

Romero-Bueno F et al., 2020 [4].

Recommendations for the treatment of anti-melanoma differentiation-associated gene 5-positive dermatomyositis-associated rapidly progressive interstitial lung disease

Zielsetzung/Fragestellung

to develop evidence-based recommendations for the treatment of rapidly progressive interstitial lung disease (RPILD) associated with the anti-Melanoma Differentiation-Associated Gene 5-positive dermatomyositis (DM) syndrome.

MethodikGrundlage der Leitlinie

- Gremium bestehend aus Experten und Expertinnen unterschiedlicher Professionen, Betroffene waren nicht beteiligt
- Interessenkonflikte dargelegt
- finanzielle Unterstützung durch: This project was supported by Spanish Rheumatology Society and Spanish Society of Internal Medicine (GEAS, Study Group on Autoimmune Diseases).
- Formulierung von Fragestellungen nach PICO
- Systematische Suche in PubMed (MEDLINE), EMBASE (Elsevier), and Cochrane Library (Wiley Online) until April 2018
- Auswahl und Bewertung der Evidenz: Evaluation of the quality of the studies and summary of the evidence for each question was performed using the critical reading tool of the Agency for Healthcare Technology Assessment of the Basque Country (OSTEBA)
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed (MEDLINE), EMBASE (Elsevier), and Cochrane Library (Wiley Online) until April 2018
- expert group identified some studies which had been published till July 2019 and were included in the evidence corpus

LoE/GoR:

determination of the evidence levels and the recommendations grade was based on SIGN methodology (Scottish Intercollegiate Guidelines Network)

Levels of evidence	
1++	High quality meta-analyses, systematic reviews of clinical trials or high-quality clinical trials with very low risk of bias.
1+	Well-conducted meta-analyses, systematic reviews of clinical trials, or well-conducted clinical trials with little risk of bias.
1-	Meta-analyses, systematic reviews of clinical trials or clinical trials with high bias risk.
2++	High quality systematic reviews of cohort or case-control studies. Cohort or case-control studies with very low risk of bias and with high probability of establishing a causal relationship. Studies classified as 1-
2+	Well conducted cohort or case-control studies with low risk of bias and a moderate probability of establishing a causal relationship..
2-	Cohort or case-control studies with a high risk of bias and a significant risk that the relationship is not causal.
3	Non-analytical studies such as case reports and case series.
4	Expert opinion.

and 2- must not be used in the process of developing recommendations due to their high potential for bias.

Grades of recommendation	
A	At least one meta-analysis, systematic review or clinical trial rated as 1++ directly applicable to the target population of the guide; or a body of evidence consisting of studies rated as 1+ and showing overall consistency of results.
B At	A body of evidence consisting of studies rated as 2++, directly applicable to the target population of the guide and showing overall consistency of results; or evidence extrapolated from studies rated as 1++ or 1+.
C	A body of evidence consisting of studies rated as 2+ directly applicable to the target population of the guide and showing overall consistency of results; or evidence extrapolated from studies rated as 2++.
D	Evidence level 3 or 4; or evidence extrapolated from studies rated as 2+.

times, the development group finds important practical aspects that must be highlighted and for which no scientific evidence has been found. In general, these cases are related to some aspects of the treatment that nobody would normally question and they are evaluated as points of "good clinical practice".

✓ ¹	Recommended practice based on clinical experience and the consensus of the editorial team.
----------------	--

Sonstige methodische Hinweise

Keine Beteiligung Betroffener

Empfehlungen:

General Management

Empfehlung 1: Patients with DM-associated rapidly progressive interstitial lung disease anti-MDA5 (+) should be treated with combination therapy as a first option. (Recommendation grade D)

Scientific evidence on efficacy and safety of the drugs used for the treatment of anti-MDA5 (+) associated RPILD comes from observational studies and case reports. All the identified studies include a combined or progressive administration of immunosuppressive drugs with or without support therapies. The usual approach comprises a combined schedule of glucocorticoids (oral prednisone or prednisolone, intravenous methylprednisolone pulse therapy, or both), immunosuppressive drugs (intravenous cyclophosphamide or calcineurin antagonists such as cyclosporine A or tacrolimus), and intravenous immunoglobulin as an adjuvant therapy [10,16-19,22,28-51] (Level of evidence 3).

Obtained data is mainly focused on mortality and prognosis factors that contribute to an interstitial pneumonia favorable outcome. In summary, all the studies gave support to the combination therapy. Accordingly, and considering their clinical expertise, the elaborating group also supports combination therapy as the best available treatment in order to improve the clinical outcome and reduce the mortality in these patients.

Combination therapy

Empfehlung 2: A combination therapy including glucocorticoids plus a calcineurin antagonist (cyclosporine A or tacrolimus), or triple therapy adding intravenous cyclophosphamide to the previous schedule, are both considered good initial alternatives. (Recommendation grade D)

Recommendation 2a: Both, cyclosporine A and tacrolimus are considered equally good therapeutic options. The choice of any of them will depend on the safety profile and patients' characteristics. (Recommendation grade ✓).

A systematic review of the scientific evidence allowed us to identify several observational studies (case series) focused on the pharmacological combination therapy in patients with DM-associated RPILD and anti-MDA5 positive antibodies.

Three retrospective studies [16,19,37] aimed to analyze the differences in clinical activity and pulmonary function parameters between patients with anti-MDA5 positive antibodies and RPILD who died or survived, and to determine the main prognostic factors. The first study [16], included 20 RPILD anti-MDA5 (+) patients, 12 of them received treatment with a combination of prednisolone and cyclophosphamide plus calcineurin antagonists (triple therapy). Seven out of 12 (58%) died and the other 5 (42%) developed a favorable outcome and survived. Eight patients received treatment with a combination of prednisolone and either cyclophosphamide or a calcineurin antagonist (2 died and 6 survived). The number of patients treated with the combination including a calcineurin antagonist is not specified.

At the second study [19] the authors identify 17 anti-MDA5 positive patients who develop RPILD among a series of 95 DM patients. In this study only one (16%) out of 6 patients who received triple therapy (prednisolone, cyclophosphamide and calcineurin antagonists) died. Among the other 11 who were treated with a combination therapy including prednisolone plus either cyclophosphamide or calcineurin antagonists, 3 (27%) died.

Finally, the third of the 3 retrospective studies previously mentioned [37] included 12 patients diagnosed with DM anti-MDA5 positive who develop a RPILD. Eight of these patients received combination therapy with prednisolone and cyclosporine, and only 3 (25%) died. The other 4 patients received triple therapy (prednisolone, cyclophosphamide and cyclosporine), being the mortality of 75% (3 patients) (Level of evidence 3).

Other study [22] analyzed 11 patients positive to anti-MDA5 with RPILD, who were also treated with triple therapy, being tacrolimus the calcineurin inhibitor used. A good clinical response was noticed and none of the patients died, although a non-significant trend to clinical relapse was observed in those patients who received a reduced number of intravenous cyclophosphamide cycles (Level of evidence 3).

Hozumi et al [40] reported 15 patients diagnosed with DM anti-MDA5 positive and ILD, 13 of them with anti-MDA5 positive and RPILD. Ten were treated with combination therapy that included prednisolone plus a calcineurin antagonist (cyclosporine in 8 patients and tacrolimus in 2), and 5 received a triple therapy scheme (prednisolone, cyclophosphamide and cyclosporine). Six out of 15 patients died, 5 of them due to respiratory failure and the other one of unknown cause (Level of evidence 3).

Other 4 retrospective studies adding indirect evidence were identified. Patients reported in these studies were mostly but not all anti-MDA5 positive, and there was no specific information for this subgroup. Tanizawa et al. [39] included 12 anti-MDA5 positive patients, five of whom developed RPILD. Seven out of the 12 patients died, five of them with RPILD, being six of them treated with triple therapy (glucocorticoid, cyclophosphamide and cyclosporine) and the other one with the combination of glucocorticoids and cyclosporine. Ikeda et al. [34] reported 10 patients positive to anti-MDA5 who developed ILD, 6 (60%) of them died, all with the RPILD phenotype, even though they received triple therapy. Ma X et al [35], reported 7 anti-MDA5 positive patients with RPILD, being treated with triple therapy including mycophenolate, leflunomide, intravenous immunoglobulin, and some naturist therapies (i.e. Chinese herbs). Six out of 7 (85%) died. A study published by Nakashima, et al [10], compare a cohort of 14 anti-MDA5 patients who develop RPILD and were treated with triple therapy (prednisolone, cyclophosphamide and cyclosporine) with a historical cohort who received standard therapy (not described). Mortality in the group treated with triple therapy was 25% in comparison with 71.4% of the historical cohort (Level of evidence 3).

Overall, published data are scarce and the level of evidence of the studies is weak. Hence, case reports were also included in the analysis, with a total of 53 anti-MDA5 positive DM patients with RPILD. The outcome of the reported cases that were treated with combination therapy (glucocorticoids, plus either cyclophosphamide or cyclosporine, or a combination of both immunosuppressive drugs) [28-32,36,38] was good, and only 2 cases died [30,36]. Other reported cases that used tacrolimus instead of cyclosporine [33,41-43,45,46], also had a good prognosis, except for two cases [45,46] and one out of the three reported cases in the Koguchi-Yoshioka H et al study [42] (Level of evidence 3).

In summary, from the analysis of the reported cases, 21 patients (40%) died, and 32 (60%) improved after immunosuppressive therapy. Most cases received combination therapy with glucocorticoids (either oral prednisone or prednisolone or pulsed methylprednisolone), cyclophosphamide and/or a calcineurin antagonist (cyclosporine or tacrolimus). [...]

Two more published cases that included from the onset mycophenolate added to the combination therapy of glucocorticoid and calcineurin antagonists were identified. One is the case number 9 from Hoa et al [17] who presented a good outcome after being treated with mycophenolate, tacrolimus and glucocorticoids, and the other one (case 9) with RPILD reported

by Takada et al. [44] developed a progressive course and died in spite of triple therapy with glucocorticoid, mycophenolate and cyclosporine (Level of evidence 3).

The expert group, therefore, considers that there is not enough information for a triple therapy recommendation including mycophenolate plus glucocorticoids and calcineurin antagonists from the disease onset. Lastly, other studies providing indirect information have been identified. They included patients diagnosed with DM and negative for or with unknown anti-MDA5 antibodies status, who developed a RPILD. Combination therapy (glucocorticoid and calcineurin antagonists from the onset) effectively reduced mortality in comparison with historical controls treated only with glucocorticoids, mainly in those patients with acute ILD (6.7% vs. 28.6%, $p=0.043$) and (31% vs. 68%, $p=0.049$) [16,19]. Moreover, those DM patients with acute or subacute ILD who received triple therapy with glucocorticoids, cyclophosphamide and cyclosporine, had a survival of 50% [40,44].

Improvement of pulmonary function parameters, creatine-kinase and manual muscle test (MMT) score and a reduction in glucocorticoid requirement with an increase in disease-free survival (HR: 0.25; CI 95% 0.010-0.66, $p=0.005$) [34,35] was observed when tacrolimus was added to the standard immunosuppressive therapy (prednisolone and/or cyclophosphamide and/or cyclosporine). (Level of evidence 3).

Considering these results, the expert group stated that the first therapeutic option in anti-MDA5 positive patients with RPILD is a combination therapy including glucocorticoids plus the administration of a calcineurin antagonist, or alternatively a triple therapy with glucocorticoids, calcineurin antagonists and pulses of intravenous cyclophosphamide. If cyclophosphamide is not feasible, the administration of mycophenolate may be a good option. Otherwise, although studies performed in myositis patients with RPILD, negative for or with unknown anti-MDA5 antibodies, suggest that adding tacrolimus to other immunosuppressive drugs (glucocorticoids and/or cyclophosphamide and/or cyclosporine) may improve the outcome of these patients, the evidence is so scarce that it does not allow to establish a preference for tacrolimus over cyclosporine. Although cyclosporine A has been the most commonly used calcineurin antagonist in patients with RPILD and positive anti-MDA5 antibodies, and the benefits of adding tacrolimus to other immunosuppressive drugs have not been specifically evaluated, the expert group considered that the choice of tacrolimus or cyclosporine will depend on the safety profile and the patient clinical background.

Recommendation 3: When calcineurin antagonists are not feasible, consider combination therapy with glucocorticoids and other immunosuppressive drugs such as cyclophosphamide and/or mycophenolate mofetil, or adding rituximab to any one of the previous schedules (Recommendation grade 3).

Recommendation 3a: The choice of one of these drugs will depend on the individual characteristics of the patient and the clinician experience (Recommendation grade ✓).

Double therapy with glucocorticoid and cyclophosphamide was used in several retrospective studies and case reports. Two retrospective studies previously mentioned in recommendation 216, 19 describe 19 cases (8 and 11 patients, respectively) treated with a double therapy combining glucocorticoid and cyclophosphamide or a calcineurin antagonist, 14 patients of whom survived (6 and 8, respectively). The number of patients treated with the combination including cyclophosphamide is not specified. Besides, the case reported by Goussot [32] received this double therapy and also survived (Level of evidence 3).

The evidence about the efficacy and safety of mycophenolate in the treatment of RPILD associated with anti-MDA5 is scarce and indirect, based on 12 patients from case series and

reports [47-50,52]. Mycophenolate was combined with other immunosuppressants resulting in three patients who died and nine with clinical improvement. Six out of nine patients who improved did not receive calcineurin antagonists as part of the therapeutic strategy. Two of the three patients who died received sequential treatment with several immunosuppressants, which did not include calcineurin antagonists [48,49] (Level of evidence 3).

In assessing these results, the expert panel considered that when calcineurin antagonists are not feasible, either double therapy with glucocorticoid and cyclophosphamide or mycophenolate or triple therapy with the three of them with or without intravenous immunoglobulins might also be a valid therapeutic option. Thirteen patients treated with rituximab due to RPILD associated to anti-MDA5 antibodies have been reported. Six of them did not receive calcineurin antagonists as part of the combined therapy with cyclophosphamide with or without mycophenolate [17,47-49,53]. Of these, four patients died [17,48,49] and only two improved [47,53] (Level of evidence 3).

According to these data, the expert panel considers that adding rituximab to the combination of glucocorticoid and cyclophosphamide must be taken with caution.

Therapy for the refractory patient

Recommendation 4: In patients with DM-associated rapidly progressive interstitial lung disease anti-MDA5 (+) who do not respond to combination therapy with glucocorticoids plus immunosuppressive drugs, clinicians have to consider the following alternatives: Adding one of these immunosuppressive drugs (cyclophosphamide, mycophenolate mofetil, rituximab, basiliximab or tofacitinib) to the current therapy (Recommendation grade D)

- Change one immunosuppressant for another (Recommendation grade ✓).

Although definition of a refractory patient can differ from one study to another, it is generally accepted as a lack of response after administration of the classic therapeutic schedule following recommendations 2 and 3. Some studies have defined treatment failure in these patients when they fulfill the following conditions at least 1 week after the institution of triple therapy: deteriorating respiratory symptoms; increasing alveolo-arterial O₂ tension difference (AaDO₂); newly-emerging or expanding GGO/consolidation on chest imaging; increasing ferritin levels, and the personal impression of clinical worsening of the patient under triple therapy by the attending physicians [54]. Evidence-based analysis identified several drugs used as rescue therapy in refractory patients with anti-MDA5 positive DM-associated RPILD. Rituximab has been added to the standard immunosuppressive therapy (recommendations 1 and 2) in patients with RPILD impairment [17,48,49,53,55-59]. Eight out of 13 reported patients died, even though rituximab had been added [17,48,49,55,59], and 5 improved [17,53,56,57], although in a single case relapse did not involve the lung [47] (Level of evidence 3).

As previously reported, recommendations 2 and 3 gather the available evidence (case reports) on the use of mycophenolate in combination with other immunosuppressive drugs. Only a single patient refractory to the initial triple therapy that finally improved after adding mycophenolate has been identified [50] (Level of evidence 3).

A single study highlighted the efficacy of basiliximab (an anti-CD25/sIL-2R monoclonal antibody) [60]. It included 4 patients who were refractory to immunosuppressive therapy including prednisone, cyclosporine, and intravenous immunoglobulin. Basiliximab showed efficacy in 3 of the 4 patients [60] (Level of evidence 3)

Another option in the case of failure to the conventional triple therapy is to replace one immunosuppressant for another. Nevertheless, in the case of calcineurin antagonists, Yoshida et al [46] described the case of a patient refractory to triple immunosuppressive therapy who died despite switching cyclosporine by tacrolimus (Level of evidence 3).

Finally, two studies have found a good response adding the Janus kinase inhibitor tofacitinib to conventional triple therapy in six refractory cases. Kurasawa et al. [54] reported a survival rate of 60% in tofacitinib-treated patients (three out of five) compared to none out of six historical controls with similar poor-prognostic factors. However, 80% of tofacitinib-treated patients presented varicella-zoster virus reactivation and 100% developed cytomegalovirus infection. Kato et al. [61] reported a case of refractory ILD with pneumomediastinum responsive to tofacitinib add-on therapy (Level of evidence 3).

Considering these results, the expert group suggests that in refractory cases to standard triple immunosuppressive therapy (recommendations 2 and 3), adding to a new immunosuppressant or switching one for another may be considered valid therapeutic alternatives.

Recommendation 7: Lung transplantation should be considered as a therapeutic option in patients with refractory RPILD associated with anti-MDA5. Early referral for transplant eligibility assessment is recommended at the time of ILD diagnosis (Recommendation grade ✓).

In patients with interstitial lung disease associated with connective tissue disease (CTD), lung transplantation is contraindicated at many centers because of the impact of pre-existing conditions on post-transplant outcomes. Potential contributors to poor outcomes include gastroesophageal reflux (thought to cause bronchiolitis obliterans syndrome), renal disease (as it complicates management of immunosuppressive and antimicrobial agents commonly used after transplantation), and extra-pulmonary disease such as myositis (which complicates management of immunosuppression and rehabilitation after transplantation and the risk of malignancy association). In fact, less than 1% of all lung transplants worldwide between 1995 and 2015 were given to patients with CTD associated with lung disease [75]. However, recent studies suggest that post-transplant outcomes in these patients do not differ significantly from those in patients with non-CTD [76-78] which supports CTD patients to be considered as part of lung transplant candidates [79]. Data on lung transplantation in anti-MDA5 positive DM associated RPILD are scarce and limited to case series and reports. Selva-O'Callaghan et al. [80] reported two cases of unsuccessful lung transplantation in patients with DM-associated RPILD complicated with pneumomediastinum, subcutaneous emphysema and acute alveolar injury. Several years later, stored serum samples of these patients, which were obtained at the beginning of the disease, were analyzed. They turned out to be positive for anti-MDA 5 antibodies (author personal communication). On the other hand, Shoji et al. [81] reported a case of bilateral living-donor lobar lung transplantation with uneventful postoperative course, who also was able to perform daily activities without oxygen seven months after surgery. Besides, a patient reported by Leclair et al. [72], who underwent bilateral lung transplantation after prolonged VV-ECMO, was able to resume his normal life with a survival period to date of twelve years in remission. More recently, a patient reported by Deitchman et al. [73] and three out of eight anti-MDA5 positive RPILD refractory patients reported by Huang et al. [74] survived after lung transplant being previously supported by VV-ECMO. (Level of evidence 3).

Therefore, the expert panel strongly recommends referring soon patients with ILD associated with anti-MDA5 antibodies to centers with experience in the evaluation and management of lung transplantation in CTD.

Other treatment options

Recommendation 8: Azathioprine, methotrexate and leflunomide are not recommended as an induction therapy in RPILD associated with anti-MDA5 antibodies (Recommendation grade ✓).

The evidence about the efficacy and safety of azathioprine in RPILD associated with anti-MDA5 is scarce with uneven results in the only five reported cases. With respect to this, two patients received azathioprine as part of sequential therapy with non-calcieneurin antagonists immunosuppressants (cyclophosphamide, mycophenolate and rituximab) but they did not survive [48,49]. However, case 5 of the Hoa series [17] who developed pleural effusion, improved after adding azathioprine to glucocorticoid and tacrolimus double therapy. Finally, azathioprine monotherapy plus glucocorticoid resulted in ILD improvement in one case [82] and fatal outcome in another [83] (Level of evidence 3).

Information about the use of methotrexate in anti-MDA5-associated ILD has only been retrieved from seven patients with the non-RP form. In all of them, methotrexate was used as part of the combined treatment with other immunosuppressants (mycophenolate, hydroxychloroquine, azathioprine, or rituximab). All patients presented a good clinical course without progression of the pulmonary involvement [8,84]. Both, the scarce number of patients and the association with other immunosuppressants make difficult to evaluate the real effect of methotrexate in the observed outcome (Level of evidence 3).

Leflunomide has only been evaluated in seven patients with anti-MDA5-associated RPILD [35]. It was used in combination with Chinese herbs and other immunosuppressants, including glucocorticoid, cyclophosphamide, calcineurin antagonists, mycophenolate and intravenous immunoglobulins, thus being very difficult to evaluate, in this context, the role of this drug in the fatal outcome of 6 out of the 7 patients (85%) (Level of evidence 3).

Considering the results of all these studies and the scarce clinical experience, the elaborating group considered that azathioprine, methotrexate and leflunomide should not be recommended in the management of RPILD, particularly as an induction therapy.

Recommendation 9: Infliximab is not recommended in anti-MDA-5 associated RPILD treatment (Recommendation grade ✓).

Regarding the use of infliximab in inflammatory myopathy-associated RPILD, only a retrospective case series of fourteen non-MDA5 treated patients in combination with conventional immunosuppressant therapy has been identified [9]. Ten of them had the amyopathic clinical form. All the fourteen patients were initially treated with methylprednisolone combined with cyclophosphamide in seven, mycophenolate in one, tacrolimus in three, cyclosporine in one, methotrexate in another one and immunoglobulins in five. Also, all of them received infliximab at a dose of 5 mg/kg/i.v. at week 0, 2, 6 and then every eight weeks. The ten patients (71%) treated in the early phase did have a favorable response while the other four (29%) who received infliximab after the respiratory failure, died (Level of evidence 3).

Despite this data, the expert panel has considered the clinical evidence showing that anti-TNF agents may cause serious ILD and, therefore, cannot recommend infliximab use in the therapeutic management of these ILD's patients.

Recommendation 10: Although pirfenidone has been added to conventional immunosuppressant treatment in DM-associated subacute interstitial pneumonia with

pulmonary fibrosis, the expert panel may not recommend its use in patients with RPILD associated to anti-MDA5 antibodies (Recommendation grade ✓).

Data on the use of antifibrotic agents comes from a prospective study [52] that included 30 patients with CADM-associated RPILD treated with pirfenidone in addition to conventional immunosuppressive treatment (glucocorticoids, cyclosporine and mycophenolate) compared with a historical cohort of 27 patients treated with conventional therapy. Twenty-two of 30 patients from the pirfenidonetreated group were anti-MDA5 positive versus 4 of 27 patients of the control group. Overall, mortality in the pirfenidone-treated group was lower although did not reach statistical significance compared with the control group (36.7% vs. 51.9%, $p=0.223$). An analysis of the subgroup of patients with acute ILD (<3month) ($n=30$) disclosed identical mortality for case and control groups (50% vs. 50%, respectively; $p=0.386$). However, in patients with subacute ILD (3 to 6 month) ($n=19$), the mortality in pirfenidone-treated patients was lower than that of the control group (90% vs. 44%, $p=0.045$). A subgroup analysis describing only anti-MDA-5 patients was not performed. No serious adverse events were described (Level of evidence 3).

Zusammenfassung Therapieempfehlungen:

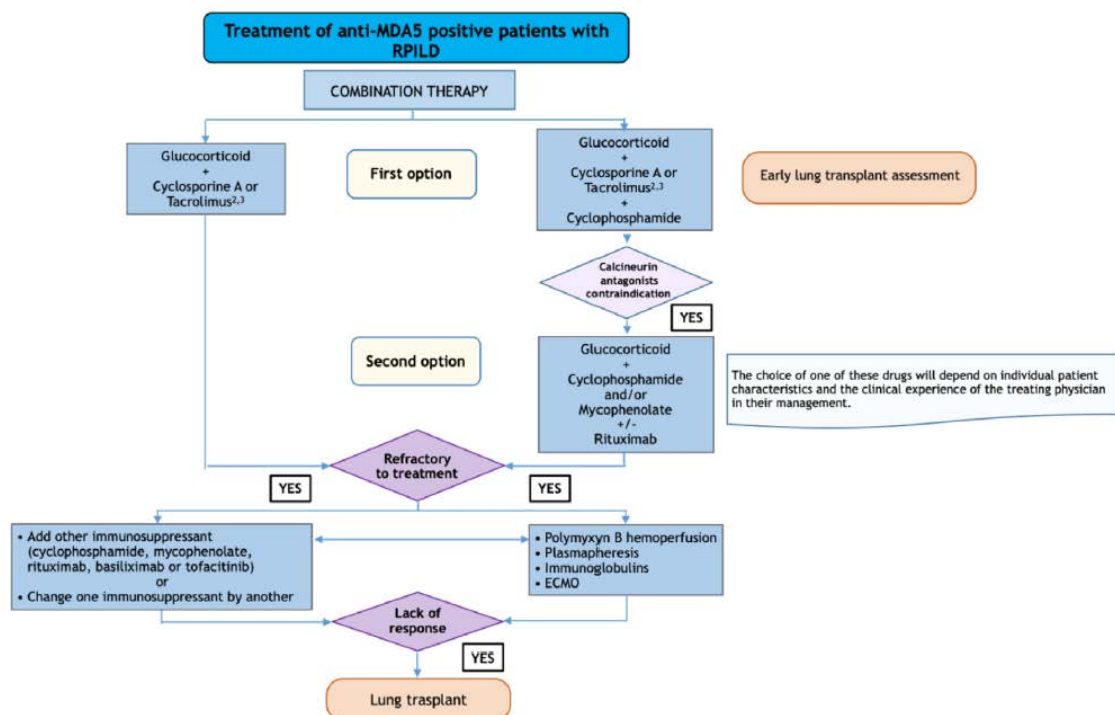


Fig. 2. Treatment of RPILD in patients with anti MDA5 antibodies.

Referenzen aus Leitlinien
Siehe Anhang 1

Price E et al., 2017 [3].

British Society for rheumatology

The British Society for Rheumatology guideline for the management of adults with primary Sjögren's Syndrome

Zielsetzung/Fragestellung

This document aims to provide a pragmatic, practical guideline for the management of adults with pSS (Primary Sjogren's Syndrome).

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Gremium unterschiedlicher medizinischer Disziplinen
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: Any conflicts of interest among members of the working party were fully declared.
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: Identified papers were reviewed, categorized and the level of evidence graded according to international criteria from Ia through to IV and A through to B
- Formale Konsensusprozesse und internes Begutachtungsverfahren dargelegt: The wording and content of the recommendations were subjected to a formal Delphi process using online surveys to determine the eventual strength of agreement (SOA) for each recommendation
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Unklar, ob regelmäßige Überprüfung der Aktualität vorgenommen wird

Recherche/Suchzeitraum:

- all relevant evidence in the Cochrane Library, MEDLINE (Ovid and PubMed) and EMBASE from 1990 to current (February 2015 and updated September 2015).
- Additional references were added through regular updates to the draft recommendations up to January 2016. Non-English language papers were excluded unless a translation was published.

LoE, GoR

Level of evidence	
Ia	From meta-analysis of RCTs
Ib	From at least one RCT
IIa	From at least one controlled study without randomization
IIb	From at least one type of quasi-experimental study
III	From descriptive studies such as comparative studies, correlation studies of case-control studies
IV	From expert committee reports or opinions and/or clinical experience of respected authorities
Determination of recommendation strength	
A	Category 1 evidence

B	Category 2 evidence or extrapolated recommendations from category 1 evidence
C	Category 3 evidence or extrapolated recommendations from category 1 or 2 evidence
D	Category 4 evidence or extrapolated recommendations from category 2 or 3 evidence

Sonstige methodische Hinweise

- Auswahl und Zusammensetzung der Leitlinien-Gruppe nicht beschrieben
- Keine Beteiligung Betroffener
- Kein externes Begutachtungsverfahren
- Formale Qualitätsbewertung der Evidenz ist nicht beschrieben.
- Unklar, ob regelmäßige Überprüfung der Aktualität vorgenommen wird

Unterüberschrift

Empfehlung 1:

Systemic pulmonary manifestations of Sjogren's include ILD and cysts. Usual interstitial pneumonitis and non-specific interstitial pneumonitis are the most commonly reported. In general systemic steroids are recommended as first line treatment, then subsequently various immunosuppressives, including CYC and AZA, rituximab and anti-malarials depending on steroid responsiveness [127-129].

Empfehlung 2: AZA is not routinely recommended for management of uncomplicated Sjögren's but may be considered in patients with systemic complications, for example, lung disease, myelopathy and cytopaenias. Level of evidence III/C; SOA 9.09 (100%).

AZA (azathioprine) has been reported as helpful in case reports for systemic complications such as lung disease [150], myelopathy [151] and cytopaenias [152], but a double blind placebo controlled trial in a small cohort of patients with uncomplicated disease suggested that it did not have a routine role in treatment and was associated with a high frequency of side effects [153]. There is, however, some evidence for efficacy of AZA in both usual interstitial pneumonitis and non-specific interstitial pneumonitis, the most commonly reported forms of ILD in Sjögren's [128, 129, 154, 155]. Discontinuation rates of AZA due to non-respiratory side effects may be higher than for mycophenolate although efficacy is similar in patients with ILD [156].

Empfehlung 3: The use of mycophenolate may be considered in patients with systemic complications such as cytopaenias or lung disease. Level of evidence III/C; SOA 9.1 (100%).

A single centre, open-label pilot trial of mycophenolate in 11 patients reported subjective improvement of ocular dryness and reduction in artificial tear use, but objective evidence of significant glandular improvement in only two patients with short disease duration. There was significant reduction in hypergammaglobulinaemia and RF levels and increase in complements and white cell levels [161]. A case report [162] documents successful treatment of refractory agranulocytosis with mycophenolate in a patient with primary Sjögren's. There is emerging evidence supporting the use of mycophenolate in patients with CTD related ILD including SS [163, 164]. Mycophenolate has been shown to stabilize scleroderma associated ILD in a randomized controlled trial [165]. There are to date no similarly robust clinical trials supporting

mycophenolate in Sjögren's associated ILD, but there are anecdotal reports and small case series suggesting benefit [166, 167].

Referenzen aus Leitlinien

- 127 Reina D, Roig Vilaseca D, Torrente-Segarra V et al. Sjogren's syndrome-associated interstitial lung disease: A multicenter study. *Reumatol Clin* 2016;12:201_5.
- 128 Enomoto Y, Takemura T, Hagiwara E et al. Prognostic factors in interstitial lung disease associated with primary Sjogren's syndrome: a retrospective analysis of 33 pathologically-proven cases. *PLoS One* 2013;8:e73774.
- 129 Roca F, Dominique S, Schmidt J et al. Interstitial lung disease in primary Sjogren's syndrome. *Autoimmun Rev* 2017;16:48_54.
- 150 Naniwa T, Takeda Y. Long-term remission of pulmonary veno-occlusive disease associated with primary Sjogren's syndrome following immunosuppressive therapy. *Mod Rheumatol* 2011;21:637_40.
- 151 Hawley RJ, Hendricks WT. Treatment of Sjogren syndrome myelopathy with azathioprine and steroids. *Arch Neurol* 2002;59:875.
- 152 Schattner A, Shtalrid M, Berrebi A. Autoimmune hemolytic anemia preceding Sjogren's syndrome. *J Rheumatol* 1983;10:482_4.
- 153 Price EJ, Rigby SP, Clancy U, Venables PJ. A double blind placebo controlled trial of azathioprine in the treatment of primary Sjogren's syndrome. *J Rheumatol* 1998;25:896_9.
- 154 Enomoto Y, Takemura T, Hagiwara E et al. Features of usual interstitial pneumonia in patients with primary Sjogren's syndrome compared with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Invest* 2014;52:227_35.
- 155 Roca F, Dominique S, Schmidt J et al. Interstitial lung disease in primary Sjogren's syndrome. *Autoimmun Rev* 2017;16:48_54.
- 156 Oldham JM, Lee C, Valenzi E et al. Azathioprine response in patients with fibrotic connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Respir Med* 2016;121:117_22.
- 161 Willeke P, Schluter B, Becker H et al. Mycophenolate sodium treatment in patients with primary Sjogren syndrome: a pilot trial. *Arthritis Res Therapy* 2007;9:R115.
- 162 Fialho SC, Bergamaschi S, Neves FS et al. Mycophenolate mofetil in primary Sjogren's syndrome: a treatment option for agranulocytosis. *Revista Brasileira de Reumatologia* 2012;52:297_9.
- 163 Swigris JJ, Olson AL, Fischer A et al. Mycophenolate mofetil is safe, well tolerated, and preserves lung function in patients with connective tissue disease-related interstitial lung disease. *Chest* 2006;130:30_6.
- 164 Saketkoo LA, Espinoza LR. Experience of mycophenolate mofetil in 10 patients with autoimmune-related interstitial lung disease demonstrates promising effects. *Am J Med Sci* 2009;337:329_35.
- 165 Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ et al. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. *Lancet Respir Med* 2016;4:708_19.
- 166 Wallace B, Vummidi D, Khanna D. Management of connective tissue diseases associated interstitial lung disease: a review of the published literature. *Curr Opin Rheumatol* 2016;28:236_45.
- 167 Paola C, Giuliana F, Giovanni O, Cristian C, Domenico B. Dramatic improvement of anti-SS-A/Ro-associated interstitial lung disease after immunosuppressive treatment. *Rheumatol Int* 2016;36:1015_21.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

**Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 6 of 12, June 2020)
am 26.06.2020**

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Lung Diseases, Interstitial] explode all trees
2	(interstitial NEAR/3 (lung OR pneumon* OR pulmon*)):ti,ab,kw
3	(diffuse NEAR/3 parenchym*):ti,ab,kw
4	((extrinsic AND allergic AND alveolit*) OR (hypersensitiv* NEAR/3 pneumonit*)):ti,ab,kw
5	((bird* OR pigeon* OR budgerigar* OR farmer* OR avian*) NEAR/3 lung):ti,ab,kw
6	((goodpasture* NEAR/3 (syndrom* OR disease*)) OR (lung NEAR/3 purpura)):ti,ab,kw
7	(pneumoconios* OR bagassos* OR anthracos* OR asbestos* OR beryllios* OR byssinos* OR (caplan NEXT syndrome) OR sideros* OR silicos*):ti,ab,kw
8	(radiation NEAR/3 (pneumon* OR fibros*)):ti,ab,kw
9	(sarcoidos* NEAR/3 pulmon*):ti,ab,kw
10	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9
11	MeSH descriptor: [Scleroderma, Systemic] explode all trees
12	(systemic NEXT (scleroderma* OR scleros*)):ti,ab,kw
13	MeSH descriptor: [Dermatomyositis] explode all trees
14	(dermatomyosit* OR polymyosit*):ti,ab,kw
15	MeSH descriptor: [Arthritis, Rheumatoid] explode all trees
16	(rheumatoid NEAR/3 arthrit*):ti,ab,kw
17	MeSH descriptor: [Lupus Erythematosus, Systemic] explode all trees
18	(lupus NEAR/3 erythematosus):ti,ab,kw
19	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18
20	(lung OR pulmon* OR pneumon*):ti,ab,kw
21	#19 AND #20
22	#10 OR #21
23	#22 with Cochrane Library publication date from June 2015 to present, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 26.06.2020

#	Suchfrage
1	Lung Diseases, Interstitial[mh]
2	interstitial[tiab] AND (lung[tiab] OR pneumon*[tiab] OR pulmon*[tiab])
3	diffuse[tiab] AND parenchym*[tiab] AND lung[tiab] AND disease*[tiab]
4	(extrinsic[tiab] AND allergic[tiab] AND alveolit*[tiab]) OR (hypersensitiv*[tiab] AND pneumonit*[tiab])
5	(bird*[tiab] OR pigeon*[tiab] OR budgerigar*[tiab] OR farmer*[tiab] OR avian*[tiab]) AND lung[tiab]
6	(goodpasture*[tiab] AND (syndrom*[tiab] OR disease*)) OR (lung[tiab] AND purpura[tiab])

7	pneumoconios*[tiab] OR bagassos*[tiab] OR anthracos*[tiab] OR asbestos*[tiab] OR beryllios*[tiab] OR byssinos*[tiab] OR "caplan syndrome"[tiab] OR sideros*[tiab] OR silicos*[tiab]
8	radiation[tiab] AND (pneumon*[tiab] OR fibros*[tiab])
9	sarcoidos*[tiab] AND pulmon*[tiab]
10	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9
11	(#10) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt]) OR Technical Report[ptyp]) OR (((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab])) OR (((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))
12	((#11) AND ("2015/06/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
13	(#12) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 26.06.2020

#	Suchfrage
1	Lung Diseases, Interstitial[mh]
2	interstitial[tiab] AND (lung[tiab] OR pneumon*[tiab] OR pulmon*[tiab])
3	diffuse[tiab] AND parenchym*[tiab] AND lung[tiab] AND disease*[tiab]
4	(extrinsic[tiab] AND allergic[tiab] AND alveolit*[tiab]) OR (hypersensitiv*[tiab] AND pneumonit*[tiab])
5	(bird*[tiab] OR pigeon*[tiab] OR budgerigar*[tiab] OR farmer*[tiab] OR avian*[tiab]) AND lung[tiab]

6	(goodpasture*[tiab] AND (syndrom*[tiab] OR disease*)) OR (lung[tiab] AND purpura[tiab])
7	pneumoconios*[tiab] OR bagassos*[tiab] OR anthracos*[tiab] OR asbestos*[tiab] OR beryllios*[tiab] OR byssinos*[tiab] OR "caplan syndrome"[tiab] OR sideros*[tiab] OR silicos*[tiab]
8	radiation[tiab] AND (pneumon*[tiab] OR fibros*[tiab])
9	sarcoidos*[tiab] AND pulmon*[tiab]
10	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9
11	Scleroderma, Systemic[mh]
12	systemic scleroderma*[tiab] OR systemic scleros*[tiab]
13	Dermatomyositis[mh]
14	dermatomyosit*[tiab] OR polymyosit*[tiab]
15	Arthritis, Rheumatoid[mh]
16	rheumatoid[tiab] AND arthrit*[tiab]
17	Lupus Erythematosus, Systemic[mh]
18	lupus[tiab] AND erythematosus[tiab]
19	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18
20	lung[tiab] OR pulmon*[tiab] OR pneumon*[tiab]
21	#19 AND #20
22	#10 OR #21
23	(#22) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
24	(#23) AND ("2015/06/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
25	(#24) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Referenzen

1. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Verordnung von Heilmitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Heilmittel-Richtlinie/HeilM-RL) in der Fassung vom 19. Mai 2011; veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 96 (S. 2247) vom 30. Juni 2011; in Kraft getreten am 1. Juli 2011; zuletzt geändert am 20. Februar 2020; veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 20.05.2020 B2; in Kraft getreten am 1. Juli 2020 [online]. 01.07.2020. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 13.07.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2200/HeilM-RL_2020-02-20_iK-2020-07-01.pdf.
2. **Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, Becker M, Kulak A, Allanore Y, et al.** Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. Ann Rheum Dis 2017;76(8):1327-1339.
3. **Price EJ, Rauz S, Tappuni AR, Sutcliffe N, Hackett KL, Barone F, et al.** The British Society for Rheumatology guideline for the management of adults with primary Sjogren's Syndrome. Rheumatology (Oxford) 2017;56(10):e24-e48.
4. **Romero-Bueno F, Diaz Del Campo P, Trallero-Araguas E, Ruiz-Rodriguez JC, Castellvi I, Rodriguez-Nieto MJ, et al.** Recommendations for the treatment of anti-melanoma differentiation-associated gene 5-positive dermatomyositis-associated rapidly progressive interstitial lung disease. Semin Arthritis Rheum 2020;50(4):776-790.

Anhang

Abbildung 1: Referenzen aus Romero-Bueno F et al. [4]...

References

- [1] Selva-O'Callaghan A, Hnal-Fernandez I, Trallero-Araguas E, Milisenda JC, Grau-Junyent JM, Mammen AL. Classification and management of adult inflammatory myopathies. *Lancet Neurol* 2018;17(9):816–28.
- [2] Sato S, Hirakata M, Kuwana M, Suwa A, Inada S, Mimori T, et al. Autoantibodies to a 140-kd polypeptide, CADM-140, in Japanese patients with clinically amyopathic dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2005;52(5):1571–6.
- [3] Chen Z, Hu W, Wang Y, Guo Z, Sun L, Kuwana M. Distinct profiles of myositis-specific autoantibodies in Chinese and Japanese patients with polymyositis/dermatomyositis. *Clin Rheumatol* 2015;34(9):1627–31.
- [4] Koga T, Fujikawa K, Horai Y, Okada A, Kawashiri SY, Iwamoto N, et al. The diagnostic utility of anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody testing for predicting the prognosis of Japanese patients with DM. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51(7):1278–84.
- [5] Moghadam-Kia S, Oddis CV, Sato S, Kuwana M, Aggarwal R. Anti-melanoma differentiation-associated gene 5 is associated with rapidly progressive lung disease and poor survival in US patients with amyopathic and myopathic dermatomyositis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016;68(5):689–94.
- [6] Labrador-Horrillo M, Martinez MA, Selva-O'Callaghan A. Anti-MDA5 antibodies in a large Mediterranean population of adults with dermatomyositis 2014;2014:290797.
- [7] Moghadam-Kia S, Oddis CV, Sato S, Kuwana M, Aggarwal R. Antimelanoma differentiation-associated gene 5 antibody: expanding the clinical spectrum in north american patients with dermatomyositis. *J Rheumatol* 2017;44(3):319–25.
- [8] Hall JC, Casciola-Rosen L, Smedley LA, Werner J, Owoyemi K, Danoff SK, et al. Anti-melanoma differentiation-associated protein 5-associated dermatomyositis: expanding the clinical spectrum. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013;65(8):1307–15.
- [9] Chen Z, Cao M, Plana MN, Liang J, Cai H, Kuwana M, et al. Utility of anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody measurement in identifying patients with dermatomyositis and a high risk for developing rapidly progressive interstitial lung disease: a review of the literature and a meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013;65(8):1316–24.
- [10] Nakashima R, Hosono Y, Mimori T. Clinical significance and new detection system of autoantibodies in myositis with interstitial lung disease. *Lupus* 2016;25(8):925–33.
- [11] Sato S, Masui K, Nishina N, Kawaguchi Y, Kawakami A, Tamura M, et al. Initial predictors of poor survival in myositis-associated interstitial lung disease: a multicentre cohort of 497 patients. *Rheumatology (Oxford)* 2018;57(7):1212–21.
- [12] Vuillard C, Pineton de Chambrun M, de Prost N, Guerin C, Schmidt M, Dargent A, et al. Clinical features and outcome of patients with acute respiratory failure revealing anti-synthetase or anti-MDA-5 dermatomyositis: a French multicenter retrospective study. *Ann Intensive Care* 2018;8(1):87.
- [13] Grupo de trabajo sobre GPC. Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Manual Metodológico. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud-IACS; 2007. Guías de Práctica Clínica en el SNS: IACS N° 2006/01.
- [14] López de Argumedo M RE, Gutiérrez A, Bayón JC. Actualización del Sistema de Trabajo Compartido para Revisiones Sistemáticas de la Evidencia Científica y Lectura Crítica (Plataforma FLC 3.0). Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2017. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: OSTEBA.
- [15] Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183(6):788–824.
- [16] Gono T, Sato S, Kawaguchi Y, Kuwana M, Hanaoka M, Katsumata Y, et al. Anti-MDA5 antibody, ferritin and IL-18 are useful for the evaluation of response to treatment in interstitial lung disease with anti-MDA5 antibody-positive dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51(9):1563–70.
- [17] Hoa S, Troyanov Y, Fritzer MJ, Targoff IN, Chartrand S, Mansour AM, et al. Describing and expanding the clinical phenotype of anti-MDA5-associated rapidly progressive interstitial lung disease: case series of nine Canadian patients and literature review. *Scand J Rheumatol* 2017;1–15.
- [18] Gono T, Kawaguchi Y, Satoh T, Kuwana M, Katsumata Y, Takagi K, et al. Clinical manifestation and prognostic factor in anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody-associated interstitial lung disease as a complication of dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49(9):1713–9.
- [19] Muro Y, Sugiura K, Akiyama M. Limitations of a single-point evaluation of anti-MDA5 antibody, ferritin, and IL-18 in predicting the prognosis of interstitial lung disease with anti-MDA5 antibody-positive dermatomyositis. *Clin Rheumatol* 2013;32(3):395–8.
- [20] Sakamoto S, Okamoto M, Kaieda S, Fujimoto K, Nagata S, Tominaga M, et al. Low positive titer of anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody is not associated with a poor long-term outcome of interstitial lung disease in patients with dermatomyositis. *Respir Investig* 2018;56(6):464–72.
- [21] Gono T, Kawaguchi Y, Ozeki E, Ota Y, Satoh T, Kuwana M, et al. Serum ferritin correlates with activity of anti-MDA5 antibody-associated acute interstitial lung disease as a complication of dermatomyositis. *Mod Rheumatol* 2011;21(2):223–7.
- [22] Matsushita T, Mizumaki K, Kano M, Yagi N, Tennichi M, Takeuchi A, et al. Antimelanoma differentiation-associated protein 5 antibody level is a novel tool for monitoring disease activity in rapidly progressive interstitial lung disease with dermatomyositis. *Br J Dermatol* 2017;176(2):395–402.
- [23] Chen F, Lu X, Shu X, Peng Q, Tian X, Wang G. Predictive value of serum markers for the development of interstitial lung disease in patients with polymyositis and dermatomyositis: a comparative and prospective study. *Intern Med J* 2015;45(6):641–7.
- [24] Fathi M, Barbasso Helmers S, Lundberg IE. KL-6: a serological biomarker for interstitial lung disease in patients with polymyositis and dermatomyositis. *J Intern Med* 2012;271(6):589–97.
- [25] Nishioka A, Tsunoda S, Abe T, Yoshikawa T, Takata M, Kitano M, et al. Serum neopterin as well as ferritin, soluble interleukin-2 receptor, KL-6 and anti-MDA5 antibody titer provide markers of the response to therapy in patients with interstitial lung disease complicating anti-MDA5 antibody-positive dermatomyositis. *Mod Rheumatol* 2019;29(5):814–20.
- [26] Osawa T, Morimoto K, Sasaki Y, Matsuda S, Yamana K, Yano R, et al. The serum ferritin level is associated with the treatment responsiveness for rapidly progressive interstitial lung disease with amyopathic dermatomyositis, irrespective of the anti-MDA5 antibody level. *Internal Medicine* 2018;57(3):387–91.
- [27] Sato S, Kuwana M, Fujita T, Suzuki Y. Anti-CADM-140/MDA5 autoantibody titer correlates with disease activity and predicts disease outcome in patients with dermatomyositis and rapidly progressive interstitial lung disease. *Mod Rheumatol* 2013;23(3):496–502.
- [28] Sato S, Kuwana M, Fujita T, Suzuki Y. Amyopathic dermatomyositis developing rapidly progressive interstitial lung disease with elevation of anti-CADM-140/MDA5 autoantibodies. *Mod Rheumatol* 2012;22(4):625–9.
- [29] Charbit L, Bursztejn AC, Mohamed S, Kaminsky P, Lerondeau B, Barbaud A, et al. [Extensive digital necrosis during dermatomyositis associated with MDA-5 antibodies]. *Ann Dermatol Venerol* 2016;143(8-9):537–42.
- [30] Fujimoto N, Honda S, Wakabayashi M, Hamaguchi Y, Fujimoto M, Tanaka T. Anti-MDA-5 antibody-positive bullous dermatomyositis with palmar papules complicating rapidly progressive interstitial lung disease. *Mod Rheumatol* 2016;26(4):614–6.
- [31] González-Moreno J, Raya-Cruz M, Losada-López I, Cacheda AP, Oliver C, Colom B. Rapidly progressive interstitial lung disease due to anti-MDA5 antibodies without skin involvement: a case report and literature review. *Rheumatology International* 2018;1–4.
- [32] Goussot R, Theulin A, Goetz J, Sibilia J, Gottenberg JE, Meyer A. An arthrodermo-pulmonary syndrome associated with anti-MDA5 antibodies. *Joint Bone Spine* 2014;81(3):266.
- [33] Horai Y, Isomoto E, Koga T, Okada A, Kawashiri SY, Tamai M, et al. Early diagnosis and treatment for remission of clinically amyopathic dermatomyositis complicated by rapid progress interstitial lung disease: a report of two cases. *Mod Rheumatol* 2013;23(1):190–4.
- [34] Ikeda S, Arita M, Morita M, Ikey S, Ito A, Tokioka F, et al. Interstitial lung disease in clinically amyopathic dermatomyositis with and without anti-MDA-5 antibody: to lump or split? *BMC Pulm Med* 2015;15:159.
- [35] Ma X, Chen Z, Hu W, Guo Z, Wang Y, Kuwana M, et al. Clinical and serological features of patients with dermatomyositis complicated by spontaneous pneumothorax. *Clin Rheumatol* 2016;35(2):489–93.
- [36] Morita Y, Kuwagata S, Kato N, Tsujimura Y, Mizutani H, Suehiro M, et al. 18F-FDG PET/CT useful for the early detection of rapidly progressive fatal interstitial lung disease in dermatomyositis. *Intern Med* 2012;51(12):1613–8.
- [37] Nara M, Komatsuda A, Omokawa A, Togashi M, Okuyama S, Sawada K, et al. Serum interleukin 6 levels as a useful prognostic predictor of clinically amyopathic dermatomyositis with rapidly progressive interstitial lung disease. *Mod Rheumatol* 2014;24(4):633–6.
- [38] Parronchi P, Radice A, Palterer B, Liotta F, Scaletti C. MDA5-positive dermatomyositis: an uncommon entity in Europe with variable clinical presentations. *Clin Mol Allergy* 2015;13(1).
- [39] Tanizawa K, Handa T, Nakashima R, Kubo T, Hosono Y, Watanabe K, et al. HRCT features of interstitial lung disease in dermatomyositis with anti-CADM-140 antibody. *Respir Med* 2011;105(9):1380–7.
- [40] Hozumi H, Fujisawa T, Nakashima R, Johkoh T, Sumikawa H, Murakami A, et al. Comprehensive assessment of myositis-specific autoantibodies in polymyositis/dermatomyositis-associated interstitial lung disease. *Respir Med* 2016;121:91–9.
- [41] Koga T, Kaieda S, Okamoto M, Masuda K, Fujimoto K, Sakamoto S, et al. Successful treatment of rapidly progressive unclassified idiopathic interstitial pneumonia with anti-melanoma differentiation-associated gene-5 antibody by intensive immunosuppressive therapy. *Intern Med* 2018;57(7):1039–43.
- [42] Koguchi-Yoshioka H, Okiyama N, Iwamoto K, Matsumura Y, Ogawa T, Inoue S, et al. Intravenous immunoglobulin contributes to the control of antimelanoma differentiation-associated protein 5 antibody-associated dermatomyositis with palmar violaceous macules/papules. *Br J Dermatol* 2017;177(5):1442–6.
- [43] Suzuki A, Kondoh Y, Taniguchi H, Tabata K, Kimura T, Kataoka K, et al. Lung histopathological pattern in a survivor with rapidly progressive interstitial lung disease and anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody-positive clinically amyopathic dermatomyositis. *Respir Med Case Rep* 2016;19:5–8.
- [44] Takada T, Aoki A, Asakawa K, Sakagami T, Moriyama H, Narita I, et al. Serum cytokine profiles of patients with interstitial lung disease associated with anti-CADM-140/MDA5 antibody positive amyopathic dermatomyositis. *Respir Med* 2015;109(9):1174–80.
- [45] Yamada K, Asai K, Okamoto A, Watanabe T, Kanazawa H, Ohata M, et al. Correlation between disease activity and serum ferritin in clinically amyopathic dermatomyositis with rapidly progressive interstitial lung disease: a case report. *Rheumatol Int* 2018;11(1):34.
- [46] Yoshida N, Kaieda S, Tomozoe K, Tajiri M, Wakasugi D, Okamoto M, et al. An autopsy case of anti-melanoma differentiation-associated gene-5 antibody-positive clinical amyopathic dermatomyositis complicated by rapidly progressive interstitial lung disease. *Intern Med* 2016;55(12):1653–9.
- [47] Clout A, Laffitte E, Prins C, Chizzolini C. Response of mucocutaneous lesions to rituximab in a case of melanoma differentiation antigen 5-related dermatomyositis. *Dermatology* 2011;225(4):376–80.



- [48] Gil B, Merav L, Phina L, Chagai G. Diagnosis and treatment of clinically amyopathic dermatomyositis (CADM): a case series and literature review. *Clin Rheumatol* 2016;35(8):2125–30.
- [49] Girard C, Vincent T, Bessis D. [Dermatomyositis and acute interstitial lung disease associated with MDA-5 antibodies: an atypical case]. *Ann Dermatol Venerol* 2013;140(10):628–34.
- [50] Hayashi M, Aoki A, Asakawa K, Sakagami T, Kikuchi T, Takada T. Cytokine profiles of amyopathic dermatomyositis with interstitial lung diseases treated with mycophenolate. 2017;5(4):e00235.
- [51] Li T, Guo L, Chen Z, Gu L, Sun F, Tan X, et al. Pirfenidone in patients with rapidly progressive interstitial lung disease associated with clinically amyopathic dermatomyositis. *Sci Rep* 2016;6:33226.
- [52] Lee LW, Narang NS, Postolova A, Seminara N, Kantor MA. Anti-MDA5-positive dermatomyositis presenting as fever of unknown origin. *J Gen Intern Med* 2016;31(12):1530–6.
- [53] Sharma A, Hudson M, Watters K, Billick R, Fallavolita S, Netchiporouk E. Rapidly progressive melanoma differentiation-associated protein 5-positive amyopathic dermatomyositis in an HIV-positive patient. *JAAD Case Reports* 2017;3(2):158–61.
- [54] Kurasawa K, Arai S, Namiki Y, Tanaka A, Takamura Y, Owada T, et al. Tofacitinib for refractory interstitial lung diseases in anti-melanoma differentiation-associated 5 gene antibody-positive dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)* 2018;57(12):2114–9.
- [55] Alqatari S, Riddell P, Harney S, Henry M, Murphy G. MDA-5 associated rapidly progressive interstitial lung disease with recurrent Pneumothoraces: a case report. *BMC Pulm Med* 2018;18(1):59.
- [56] Koichi Y, Aya Y, Megumi U, Shunichi K, Masafumi S, Hiroaki M, et al. A case of anti-MDA5-positive rapidly progressive interstitial lung disease in a patient with clinically amyopathic dermatomyositis ameliorated by rituximab, in addition to standard immunosuppressive treatment. *Mod Rheumatol* 2017;27(3):536–40.
- [57] Ogawa Y, Kishida D, Shimajima Y. Effective administration of rituximab in anti-MDA5 antibody-positive dermatomyositis with rapidly progressive interstitial lung disease and refractory cutaneous involvement: a case report and literature review. 2017;2017:5386797.
- [58] Tamai K, Tachikawa R, Otsuka K, Ueda H, Hosono Y, Tomii K. Early pulmonary involvement of anti-CADM-140 autoantibody-positive rapidly progressive interstitial lung disease preceding typical cutaneous symptoms. *Intern Med* 2014;53(21):2515–9.
- [59] Tokunaga K, Hagino N. Dermatomyositis with rapidly progressive interstitial lung disease treated with rituximab: a report of 3 cases in Japan. *Intern Med* 2017;56(11):1399–403.
- [60] Zou J, Li T, Huang X, Chen S, Guo Q, Bao C. Basiliximab may improve the survival rate of rapidly progressive interstitial pneumonia in patients with clinically amyopathic dermatomyositis with anti-MDA5 antibody. *Ann Rheum Dis* 2014;73(8):1591–3.
- [61] Kato M, Ikeda K, Kageyama T, Kasuya T, Kumagai T, Furuya H, et al. Successful treatment for refractory interstitial lung disease and pneumomediastinum with multidisciplinary therapy including tofacitinib in a patient with anti-MDA5 antibody-positive dermatomyositis. *J Clin Rheumatol* 2019.
- [62] Okabayashi H, Ichiyasu H, Hirooka S, Akaïke K, Kojima K, Jodai T, et al. Clinical effects of direct hemoperfusion using a polymyxin B-immobilized fiber column in clinically amyopathic dermatomyositis-associated rapidly progressive interstitial pneumonias. *BMC Pulm Med* 2017;17(1):134.
- [63] Sasaki O, Dohi M, Fau - Harada H, Harada H, Fau - Imamura M, Imamura M, Fau - Tsuchida Y, Tsuchida Y, Fau - Yamaguchi K, Yamaguchi K, Fau - Komai T, et al. A Case of Polymyxin B-Immobilized Fiber Column Treatment for Rapidly Progressive Interstitial Pneumonia Associated with Clinically Amyopathic Dermatomyositis. (1687-9627 (Print)).
- [64] Silveira MG, Selva-O'Callaghan A, Ramos-Terrades N, Arredondo-Agudelo KV, Labrador-Horrillo M, Bravo-Masgoret C. Anti-MDA5 dermatomyositis and progressive interstitial pneumonia. *Qjm* 2016;109(1):49–50.
- [65] Teruya A, Kawamura K, Ichikado K, Sato S, Yasuda Y, Yoshioka M. Successful polymyxin B hemoperfusion treatment associated with serial reduction of serum anti-CADM-140/MDA5 antibody levels in rapidly progressive interstitial lung disease with amyopathic dermatomyositis. *Chest* 2013;144(6):1934–6.
- [66] Furusawa H, Sugiura M, Mitaka C, Inase N. Direct hemoperfusion with polymyxin B-immobilized fibre treatment for acute exacerbation of interstitial pneumonia. *Respirology* 2017;22(7):1357–62.
- [67] Ichiyasu H, Horio Y, Tsumura S, Hirokawa S, Sakamoto Y, Sakata S, et al. Favorable outcome with hemoperfusion of polymyxin B-immobilized fiber column for rapidly progressive interstitial pneumonia associated with clinically amyopathic dermatomyositis: report of three cases. *Mod Rheumatol* 2014;24(2):361–5.
- [68] Ichiyasu H, Horio Y, Masunaga A, Migiyama Y, Sakamoto Y, Jodai T, et al. Efficacy of direct hemoperfusion using polymyxin B-immobilized fiber column (PMX-DHP) in rapidly progressive interstitial pneumonias: results of a historical control study and a review of previous studies. *Ther Adv Respir Dis* 2017;11(7):261–75.
- [69] Endo Y, Koga T, Suzuki T, Hara K, Ishida M, Fujita Y, et al. Successful treatment of plasma exchange for rapidly progressive interstitial lung disease with anti-MDA5 antibody-positive dermatomyositis: A case report. *Medicine (Baltimore)* 2018;97(15):e0436.
- [70] Gorka J, Szczeklik W, Włodarczyk A, Łoboda P, Chmura L, Musiał J. Rapidly progressive interstitial lung fibrosis in a patient with amyopathic dermatomyositis and antiMDA5 antibodies. *Pol Arch Med Wewn* 2015;125(9):685–6.
- [71] Broome M, Palmer K, Schersten H, Frenckner B, Nilsson F. Prolonged extracorporeal membrane oxygenation and circulatory support as bridge to lung transplant. *Ann Thorac Surg* 2008;86(4):1357–60.
- [72] Leclair V, Labirua-Iturburu A, Lundberg IE. Successful lung transplantation in a case of rapidly progressive interstitial lung disease associated with anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibodies. *J Rheumatol* 2018;45(4):581–3.
- [73] Deitchman AR, Kalchiem-Dekel O, Todd N, Reed RM. Rapidly progressive interstitial lung disease due to anti-melanoma differentiation associated protein-5 requiring a bilateral lung transplant, and complicated by kennel cough. *Respir Med Case Rep* 2019;28:100886.
- [74] Huang K, Vinik O, Shojania K, Yeung J, Shupak R, Nimmo M, et al. Clinical spectrum and therapeutics in Canadian patients with anti-melanoma differentiation-associated gene 5 (MDA5)-positive dermatomyositis: a case-based review. *Rheumatol Int* 2019;39(11):1971–81.
- [75] Yusen RD, Edwards LB, Dipchand AL, Goldfarb SB, Kucheryavaya AY, Levvey BJ, et al. The registry of the international society for heart and lung transplantation: thirty-third adult lung and heart-lung transplant report-2016; focus theme: primary diagnostic indications for transplant. *J Heart Lung Transplant* 2016;35(10):1170–84.
- [76] Bernstein EJ, Peterson ER, Sell JL, D'Ovidio F, Arcasoy SM, Bathon JM, et al. Survival of adults with systemic sclerosis following lung transplantation: a nationwide cohort study. *Arthritis Rheumatol* 2015;67(5):1314–22.
- [77] Takagishi T, Ostrowski R, Alex C, Rychlik K, Pelletiere K, Tehrani R. Survival and extrapulmonary course of connective tissue disease after lung transplantation. *J Clin Rheumatol* 2012;18(6):283–9.
- [78] Courtwright AM, El-Chemaly S, Dellaripa PF, Goldberg HJ. Survival and outcomes after lung transplantation for non-scleroderma connective tissue-related interstitial lung disease. *J Heart Lung Transplant* 2017;36(7):763–9.
- [79] Weill D, Benden C, Corris PA, Dark JH, Davis RD, Keshavjee S, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014 – an update from the pulmonary transplantation council of the international society for heart and lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2015;34(1):1–15.
- [80] Selva-O'Callaghan A, Labrador-Horrillo M, Munoz-Gall X, Martinez-Gomez X, Majo-Masferrer J, Solans-Laque R, et al. Polymyositis/dermatomyositis-associated lung disease: analysis of a series of 81 patients. *Lupus* 2005;14(7):534–42.
- [81] Shoji T, Bando T, Fujinaga T, Chen F, Sasano H, Yukawa N, et al. Living-donor lobar lung transplantation for rapidly progressive interstitial pneumonia associated with clinically amyopathic dermatomyositis: report of a case. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2013;61(1):32–4.
- [82] Chaisson NF, Paik J, Orbai AM, Casciola-Rosen L, Fiorentino D, Danoff S, et al. A novel dermato-pulmonary syndrome associated with MDA-5 antibodies: report of 2 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2012;91(4):220–8.
- [83] El Euch M, Bani W, Mahfoudhi M, Jaziri F, Ben Abdelghani K, Turki S, et al. A severe anti MDA-5 antibodies associated amyopathic dermatomyositis. *Tunis Med* 2017;95(6):444–5.
- [84] Chan CWS, Chung HY, Lau CS, Tsang HHL. Spontaneous pneumomediastinum in a dermatomyositis patient with anti-melanoma differentiation-associated gene-5 antibody and interstitial lung disease despite an initial response to immunosuppressant. *Int J Rheum Dis* 2017.
- [85] Chen Z, Wang X, Ye S. Tofacitinib in amyopathic dermatomyositis-associated interstitial lung disease. *N Engl J Med*. 2019;381:291–3.

Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. Verfo 5. Kapitel § 7 Abs. 6
2020-B-150-z

Kontakt Daten

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) federführend: Prof. Dr. Jürgen Behr, Kontakt: Frau Flender info@dgp.de

Abgestimmt mit: mit Vertretern der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, der DGf Rheumatologie, der DGf Immunologie

Indikation gemäß Beratungsantrag

„Behandlung einer interstitiellen Lungenerkrankung bei Erwachsenen mit systemischer Sklerose (SSc-ILD)“

Und

„for the treatment of other chronic fibrosing interstitial lung diseases with a progressive phenotype“ (inoffizielle Übersetzung: „zur Behandlung chronisch fibrosierender interstitieller Lungenerkrankungen bei Erwachsenen mit progressivem Phänotyp“).

Was ist der Behandlungsstandard unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz bei der Behandlung „einer interstitiellen Lungenerkrankung bei Erwachsenen mit systemischer Sklerose (SSc-ILD)“ und „for the treatment of other chronic fibrosing interstitial lung diseases with a progressive phenotype“ (inoffizielle Übersetzung: zur Behandlung chronisch fibrosierender interstitieller Lungenerkrankungen bei Erwachsenen mit progressivem Phänotyp“. „Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

1. Sklerodermie-assoziierte interstitielle Lungenerkrankung (SSc-ILD)

Die systemische Sklerose (SSc) ist eine Bindegewebserkrankung (Kollagenose), deren Ätiologie bisher nicht aufgeklärt wurde. Es wird jedoch ein Zusammenspiel aus genetischer Prädisposition und Umweltfaktoren als Ursache vermutet (1). Pathogenetisch beruht die SSc auf (auto)immunologisch-entzündlichen Mechanismen, die neben dem namensgebenden Hautbefall auch Gefäße (Vaskulopathie) und innere Organe erfassen. In einem hohen Prozentsatz (ca. 80 %) entwickeln SSc Patienten auch eine Lungenbeteiligung im Sinne einer interstitiellen Lungenerkrankung (SSc-ILD), die mehrheitlich (ca. 80 %) dem Muster einer nicht-spezifischen interstitiellen Pneumonie (NSIP) entsprechen, seltener treten davon abweichende Muster wie die Usual Interstitial Pneumonie (UIP Muster, „gewöhnliche Lungenfibrose“) oder organisierende Pneumonie (OP) auf (1). Die Lungenbeteiligung bei SSc-ILD ist Prognose-limitierend und stellt die häufigste Todesursache von SSc Patienten dar (2). In Placebo kontrollierten prospektiven Studien konnte gezeigt werden, dass sowohl eine immunmodulatorische Therapie mit Cyclophosphamid (CYC) als auch alternativ mit Mycophenolatmofetil (MMF) das Fortschreiten der Lungenbeteiligung gemessen an der Abnahme der forcierten Vitalkapazität (FVC) in der Lungenfunktion signifikant abmildert bzw. im Verlauf von 24 Monaten sogar zu einer leichten Zunahme der FVC führt (3-5). Diese Studien werden als „proof of concept“ dafür gewertet, dass eine immunmodulatorische (immunsuppressive) Therapie bei Sklerodermiepatienten mit Lungenbeteiligung für diese einen Vorteil darstellt, so dass heute

Kontakt Daten

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) federführend: Prof. Dr. Jürgen Behr, Kontakt: Frau Flender info@dgp.de

Abgestimmt mit: mit Vertretern der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, der DGf Rheumatologie, der DGf Immunologie

Indikation gemäß Beratungsantrag

„Behandlung einer interstitiellen Lungenerkrankung bei Erwachsenen mit systemischer Sklerose (SSc-ILD)“

Und

„for the treatment of other chronic fibrosing interstitial lung diseases with a progressive phenotype“ (inoffizielle Übersetzung: „zur Behandlung chronisch fibrosierender interstitieller Lungenerkrankungen bei Erwachsenen mit progressivem Phänotyp“).

verschiedene immunmodulatorische Therapien, oft auch mit Prednisolon und Kombinationen verschiedener Immunsuppressiva eingesetzt werden, wobei ein einheitlicher Behandlungsstandard nicht existiert (6). Keine der genannten Therapien ist allerdings in Deutschland für diese Indikation zugelassen, nur für systemische Glukokortikosteroide (GKS) besteht eine allgemeine Zulassung für eine Alveolitis im Allgemeinen und eine Lungenfibrose im allgemeinen, wobei höhere Dosierungen die Gefahr einer renalen Krise bei Sklerodermiepatienten erhöhen und GKS z.B. bei der idiopathischen Lungenfibrose zur Dauertherapie kontraindiziert sind. Die Indikationsstellung für eine solche immunmodulatorische Therapie, die ja durchaus auch Nebenwirkungen haben kann, orientiert sich an der Schwere der Lungenbeteiligung und der beobachteten Krankheits- und Entzündungsaktivität, wobei die Publikation von Goh et al. eine Orientierung bietet (7).

Nachdem eine zunehmende Fibrose des Lungenparenchyms durch die alleinige immunmodulatorische Therapie nicht verhindert wird, wurde in einer aktuellen Studie das antifibrotisch und anti-inflammatorisch wirkende Medikament Nintedanib, für das eine Zulassung für die Indikation idiopathische Lungenfibrose (IPF) in Deutschland existiert, für die Indikation SSc-ILD getestet (SENSCIS-Studie). In der Placebo kontrollierten, randomisierten, prospektiven Studie wurden SSc-ILD Patienten über ein Jahr behandelt (8). Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit einem Krankheitsverlauf von maximal 7 Jahren und Befall von mindestens 10 % des Lungenparenchyms im HRCT sowie einer FVC > 40 % des Sollwertes und einer Diffusionskapazität zwischen 30 und 89 % des Sollwertes. Eine stabile immunmodulatorische Therapie mit Prednisolon bis 10 mg/die, Mykophenolatmofetil oder Methotrexat war als Comedikation erlaubt aber nicht notwendig (8). In dieser Studie zeigte sich ein signifikanter Effekt von Nintedanib auf die Krankheitsprogression gemessen als Abfall der FVC nach einem Jahr (8). Basierend auf dieser Studie erhielt Nintedanib im Mai 2020 die Zulassung für die Behandlung von SSc-ILD Patienten.

Ein Nebenaspekt der SENSCIS-Studie war die Beobachtung, dass etwa die Hälfte der Patienten bei Studieneinschluss unter einer stabilen immunmodulatorischen Therapie mit Mykophenolatmofetil stand, während die andere Hälfte zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie bzw bis zu 6 Monate zuvor ohne Therapie war (8). In der Placebogruppe der SENSCIS Studie erhielten somit etwa die Hälfte der Patienten keine Therapie während die andere Hälfte Mykophenolatmofetil (bzw MTX) einnahmen. In diesem – nicht randomisierten - Vergleich bestätigte sich die Beobachtung aus der Scleroderma Lung Study II, wonach Mykophenolatmofetil den Verlauf der FVC günstig beeinflusst und zwar auch zusätzlich zu Nintedanib (5,8).

Aktuell besteht in Deutschland somit hinsichtlich der zugelassenen Therapie für SSc-ILD die paradoxe

Kontakt Daten

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) federführend: Prof. Dr. Jürgen Behr, Kontakt: Frau Flender info@dgp.de

Abgestimmt mit: mit Vertretern der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, der DGf Rheumatologie, der DGf Immunologie

Indikation gemäß Beratungsantrag

„Behandlung einer interstitiellen Lungenerkrankung bei Erwachsenen mit systemischer Sklerose (SSc-ILD)“

Und

„for the treatment of other chronic fibrosing interstitial lung diseases with a progressive phenotype“ (inoffizielle Übersetzung: „zur Behandlung chronisch fibrosierender interstitieller Lungenerkrankungen bei Erwachsenen mit progressivem Phänotyp“).

Situation, dass für die weit verbreitete und nach Studienlage auch wirksame immunmodulatorische Therapie der SSc-ILD insbesondere mit Mykophenolatmofetil, welches insbesondere bezüglich der Nebenwirkungen erhebliche Vorteile gegenüber Cyclophosphamid und Azathioprin aufweist, keine Zulassung besteht und nur die „off label“ Anwendung möglich ist, während das neue Medikament Nintedanib, welches auf Basis der Studiendaten sicher und wirksam ist, eine Zulassung erhalten hat und somit de facto den Therapiestandard darstellt.

Aus Expertensicht gibt es sicherlich Patienten, die mit einer Therapie mit Nintedanib von Beginn an gut behandelt sind. Es gibt aber auch Patienten, für die das Fehlen, nicht Beginnen oder Absetzen einer immunmodulatorischen Therapie ungünstige Folgen auf den Krankheitsverlauf hätte. Wünschenswert wäre es, wenn der im Bereich der SSc-ILD erfahrene Arzt die Entscheidungsfreiheit hätte, welche Therapie oder Kombination er bei welchem Patienten unter Berücksichtigung des aktuellen Krankheitsgeschehens einsetzt.

Zusammenfassend ist eine Therapie der SSc-ILD im Kontext des gesamten klinischen Bildes der Erkrankung zu sehen und interdisziplinär zu diskutieren. Eine immunmodulatorische Therapie, vorzugsweise mit MMF scheint bei hoher Entzündungsaktivität die vorzuziehende Primärtherapie darzustellen, bei ausgeprägter Fibrosierung ist auch initial bereits eine antifibrotische Therapie sinnvoll, ggf. auch in Kombination mit MMF. Eine antifibrotische Therapie bei relevanter Fibrose bzw Progress unter Immunmodulation wird aus Expertensicht als wichtiger Therapiebaustein angesehen.

2. Progressiv fibrosierende interstitielle Lungenerkrankungen (PF-ILD)

Interstitielle Lungenerkrankungen (Interstitial Lung Diseases, ILDs) sind eine ätiologisch heterogene Gruppe von Erkrankungen, die ein breites Spektrum an Differentialdiagnosen umfasst und denen gemeinsam ist, dass sich der Krankheitsprozess im „Zwischengewebe“ (Interstitium) der peripheren bronchioloalveolären Strukturen des Lungenparenchyms abspielt, welches als zartes Bindegewebe zwischen den Alveolardeckzellen und den Endothelzellen der Blutkapillaren die Struktur der Lunge bildet (9). ILDs kommen sowohl als eigenständige Krankheitsbilder (z.B. als Idiopathische Nicht-Spezifische Interstitielle Pneumonie (iNSIP), als chronische exogen-allergische Alveolitis (chronische EAA oder synonym (v.a. im angelsächsischen Schrifttum): chronic Hypersensitivity Pneumonitis cHP) oder Cryptogen Organisierende Pneumonie (COP)) vor, als auch im Kontext von Systemerkrankungen, den sogenannten Kollagenosen (=rheumatische Erkrankungen wie rheumatoide Arthritis, Sjögren Syndrom

Kontakt Daten

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) federführend: Prof. Dr. Jürgen Behr, Kontakt: Frau Flender info@dgp.de

Abgestimmt mit: mit Vertretern der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, der DGf Rheumatologie, der DGf Immunologie

Indikation gemäß Beratungsantrag

„Behandlung einer interstitiellen Lungenerkrankung bei Erwachsenen mit systemischer Sklerose (SSc-ILD)“

Und

„for the treatment of other chronic fibrosing interstitial lung diseases with a progressive phenotype“ (inoffizielle Übersetzung: „zur Behandlung chronisch fibrosierender interstitieller Lungenerkrankungen bei Erwachsenen mit progressivem Phänotyp“).

aber auch Sklerodermie, systemischer Lupus erythematodes, Antisynthetasesyndrome etc.) oder (selten) bei der Sarkoidose (9-11). Bei einem Teil dieser Erkrankungen besteht eine entzündliche Charakteristik, die als immunologisch oder autoimmunologisch getriggert interpretiert wird und die auf immunsuppressive Therapie anspricht. Ein Teil der Patienten entwickelt trotz Therapie aber einen progressiv fibrosierenden Phänotyp bei dem ein bindegewebiger Umbau und Vernarbung der Alveolen dominiert, der nicht bzw. nicht mehr durch immunsuppressive Therapiestrategien beeinflussbar ist (12-14). Dieser bindegewebige Umbau des Lungenparenchyms geht mit einer progressiven Abnahme der Lungenvolumina und Verschlechterung des Gasaustausches in der Lungenfunktion einher und zeigt sich in der hoch auflösenden Computertomographie (High-resolution CT, HRCT) der Lunge durch Schrumpfung der Lungenlappen, Auftreten sogenannter Traktionsbronchiektasen und Bronchiolektasen und in einem Teil der Fälle bilden sich typische Honigwaben aus. Es handelt sich dabei um CT-morphologische Charakteristika, die man typischerweise auch bei der idiopathischen Lungenfibrose (idiopathische pulmonale Fibrose, IPF) nachweisen kann und die in der aktuellen Diagnose Leitlinie der IPF beschrieben sind (15). Auf Basis dieser Beobachtungen und experimenteller Befunde lässt sich feststellen, dass diejenigen Pathomechanismen, die bei der IPF bedeutsam sind auch für die Entstehung des progressiv fibrosierenden Phänotyps der anderen, oben genannten ILDs, einschließlich der Sklerodermie-assoziierten ILD eine wichtige Rolle spielen. Die Prognose dieses progressiv fibrosierenden Phänotyps der ILDs ist ungünstig und vergleichbar mit der IPF.

Bezüglich des Behandlungsstandards ist für die ILDs insgesamt festzustellen, dass es keine spezielle, zugelassene Therapie gibt, wenn man von systemischen Glukokortikosteroiden (GKS) absieht, für die eine Zulassung für die Alveolitis und die Lungenfibrose vorliegt (z.B. für Prednisolon). In Deutschland werden ILDs daher in der Regel mit Prednisolon (oder analoge GKS) behandelt. Wenn GKS als Monotherapie nicht ausreichen oder wenn bei Dosisreduktion der GKS eine Reaktivierung der ILD auftritt werden in Anlehnung an rheumatologische und spezielle an die SSc-ILD (s.o.) kombinierte immunsuppressive Behandlungen durchgeführt wobei Azathioprin, Mykophenolatmofetil, Methotrexat, Cyclophosphamid oder auch Rituximab eingesetzt werden. Alle diese Therapien sind mit Ausnahme der GKS de facto „off label“ für ILDs. Bei weiterer Progression der Erkrankung trotz immunsuppressiver Therapie, also im Sinne eines progressiv fibrosierenden Phänotyps, steht aktuell nur für die Systemische Sklerodermie (SSc) mit ILD das Medikament Nintedanib zu Verfügung, für welches seit Mai 2020 eine Zulassung für diese Indikation besteht. Für alle anderen Indikationen bleibt der „off-label use“ der für die IPF zugelassenen Medikamente Nintedanib und Pirfenidon oder der Einschluss in klinische Studien. In einem (kleinen) Teil der Fälle besteht die Möglichkeit einer Lungentransplantation.

Kontakt Daten

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) federführend: Prof. Dr. Jürgen Behr, Kontakt: Frau Flender info@dgp.de

Abgestimmt mit: mit Vertretern der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, der DGf Rheumatologie, der DGf Immunologie

Indikation gemäß Beratungsantrag

„Behandlung einer interstitiellen Lungenerkrankung bei Erwachsenen mit systemischer Sklerose (SSc-ILD)“

Und

„for the treatment of other chronic fibrosing interstitial lung diseases with a progressive phenotype“ (inoffizielle Übersetzung: „zur Behandlung chronisch fibrosierender interstitieller Lungenerkrankungen bei Erwachsenen mit progressivem Phänotyp“).

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von „einer interstitiellen Lungenerkrankung bei Erwachsenen mit systemischer Sklerose (SSc-ILD)“ und „other chronic fibrosing interstitial lung diseases with a progressive phenotype (inoffizielle Übersetzung: zur Behandlung chronisch fibrosierender interstitieller Lungenerkrankungen bei Erwachsenen mit progressivem Phänotyp)“. die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Kriterien für eine unterschiedliche Behandlung von SSc-ILD und progressiv fibrosierenden Krankheitsverläufen bei anderen ILDs gibt es nicht. Das zu Grunde liegende Krankheitsgeschehen wird als artverwand angesehen, wobei wie oben geschildert für den progressiv fibrosierenden Phänotyp ähnliche Pathomechanismen wie bei der IPF zu Grunde liegen. Es ist daher naheliegend, dass auch bei diesen Erkrankungen antifibrotische Medikamente wirksam sind, die auch bei der IPF Wirksamkeit gezeigt haben und zugelassen wurden. Dem entsprechend wurde auch für Patienten mit progressiv fibrosierenden ILDs, die aber sicher keine IPF und nur in wenigen Fällen eine SSc-ILD hatten, in entsprechenden Studien die Wirksamkeit von Nintedanib (16, 17) und Pirfenidon (18, Ergebnisse liegen bisher nur als Abstract vor 19) gezeigt. Eine weitere Studie konnte auch bei unklassifizierbaren progressiv fibrosierenden ILDs eine Wirksamkeit von Pirfenidon belegen (20). Somit bestätigt sich, dass es bei den ILDs eine progressiv fibrosierende Verlaufsform (d.h. einen progressiv fibrosierenden Phänotyp) gibt, der analog wie die IPF zu beurteilen ist und der dem entsprechend nach Studienlage auf die für die IPF zugelassenen antifibrotischen Medikamente Nintedanib und Pirfenidon positiv anspricht. Eine Unterscheidung unterschiedlicher Grunderkrankungen ist demgegenüber für die Therapieentscheidung nicht ausschlaggebend. Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen.

(hier ergänzen – sofern verfügbar – auf welcher (Daten-)Grundlage basiert die Einschätzung; ggf. beifügen der zitierten Quellen)

Literatur:

1. Cottin V, Brown KK. Interstitial lung disease associated with systemic sclerosis (SSc-ILD). Respiratory Research (2019) 20:13 <https://doi.org/10.1186/s12931-019-0980-7>
2. Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. Ann Rheum Dis. 2007; 66:940–4.
3. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Goldin J, Roth MD, Furst DE, et al. Cyclophosphamide versus

Kontakt Daten

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) federführend: Prof. Dr. Jürgen Behr, Kontakt: Frau Flender info@dgp.de

Abgestimmt mit: mit Vertretern der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, der DGf Rheumatologie, der DGf Immunologie

Indikation gemäß Beratungsantrag

„Behandlung einer interstitiellen Lungenerkrankung bei Erwachsenen mit systemischer Sklerose (SSc-ILD)“

Und

„for the treatment of other chronic fibrosing interstitial lung diseases with a progressive phenotype“
(inoffizielle Übersetzung: „zur Behandlung chronisch fibrosierender interstitieller Lungenerkrankungen bei Erwachsenen mit progressivem Phänotyp“).

placebo in scleroderma lung disease. N Engl J Med. 2006;354:2655–66.

4. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Roth MD, Furst DE, Silver RM, et al. Effects of 1-year treatment with cyclophosphamide on outcomes at 2 years in scleroderma lung disease. Am J Respir Crit Care Med. 2007;176:1026–34.

5. Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, Furst DE, Khanna D, Kleerup EC, et al. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, doubleblind, parallel group trial. Lancet Respir Med. 2016;4:708–19.

6. Adler S, Huscher D, Siegert E, Allanore Y, Cziráj L, DelGaldo F, et al. Systemic sclerosis associated interstitial lung disease – individualized immunosuppressive therapy and course of lung function: results of the EUSTAR group. Arthritis Res Ther. 2018;20:17.

7. Goh NS, Desai SR, Veeraraghavan S, Hansell DM, Copley SJ, Maher TM, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: a simple staging system. Am J Respir Crit Care Med. 2008;177:1248–54.

8. Distler O, Highland KB, Gahlemann M, Azuma A, Fischer A, Mayes MD, Raghu G, Sauter W, Girard M, Alves M, Clerisme-Beaty E, Stowasser S, Tetzlaff K, Kuwana M, Maher TM; SENSICIS Trial Investigators. Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. N Engl J Med. 2019 Jun 27; 380(26):2518-2528.

9. Behr J. Approach to the diagnosis of interstitial lung disease. Clin Chest Med. 2012 Mar;33(1):1-10.

10. Fischer A, Distler J. Progressive fibrosing interstitial lung disease associated with systemic autoimmune diseases. Clin Rheumatol. 2019 Oct;38(10):2673-2681. doi: 10.1007/s10067-019-04720-0. Epub 2019 Aug 19. PMID: 31423560.

11. Wijsenbeek M, Kreuter M, Olson A, Fischer A, Bendstrup E, Wells CD, Denton CP, Mounir B, Zouad-Lejour L, Quaresima M, Cottin V. Progressive fibrosing interstitial lung diseases: current practice in diagnosis and management. Curr Med Res Opin. 2019 Nov;35(11):2015-2024. doi:

Kontakt Daten

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) federführend: Prof. Dr. Jürgen Behr, Kontakt: Frau Flender info@dgp.de

Abgestimmt mit: mit Vertretern der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, der DGf Rheumatologie, der DGf Immunologie

Indikation gemäß Beratungsantrag

„Behandlung einer interstitiellen Lungenerkrankung bei Erwachsenen mit systemischer Sklerose (SSc-ILD)“

Und

„for the treatment of other chronic fibrosing interstitial lung diseases with a progressive phenotype“
(inoffizielle Übersetzung: „zur Behandlung chronisch fibrosierender interstitieller Lungenerkrankungen bei Erwachsenen mit progressivem Phänotyp“).

10.1080/03007995.2019.1647040. Epub 2019 Aug 2. PMID: 31328965.

12. Maher TM, Wuyts W. Management of Fibrosing Interstitial Lung Diseases. Adv Ther. 2019 Jul;36(7):1518-1531. doi: 10.1007/s12325-019-00992-9. Epub 2019 May 22. PMID: 31119691; PMCID: PMC6824393.

13. Cottin V, Wollin L, Fischer A, Quaresma M, Stowasser S, Harari S. Fibrosing interstitial lung diseases: knowns and unknowns. Eur Respir Rev. 2019 Feb 27;28(151):180100. doi: 10.1183/16000617.0100-2018. PMID: 30814139.

14. Cottin V, Hirani NA, Hotchkin DL, Nambiar AM, Ogura T, Otaola M, Skowasch D, Park JS, Poonyagariyagorn HK, Wuyts W, Wells AU. Presentation, diagnosis and clinical course of the spectrum of progressive-fibrosing interstitial lung diseases. Eur Respir Rev. 2018 Dec 21;27(150):180076. doi: 10.1183/16000617.0076-2018. PMID: 30578335.

15. Behr J, Günther A, Bonella F, Dinkel J, Fink L, Geiser T, Geißler K, Gläser S, Handzhiev S, Jonigk D, Koschel D, Kreuter M, Leuschner G, Markart P, Prasse A, Schönfeld N, Schupp JC, Sitter H, Müller-Quernheim J, Costabel U. German Guideline for Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Pneumologie. 2020 May;74(5):263-293. doi: 10.1055/a-1120-3531. Epub 2020 Mar 30.

16. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y, Richeldi L, Kolb M, Tetzlaff K, Stowasser S, Coeck C, Clerisme-Beaty E, Rosenstock B, Quaresma M, Haeufel T, Goeldner RG, Schlenker-Herzeg R, Brown KK; INBUILD Trial Investigators. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. N Engl J Med. 2019 Oct 31;381(18):1718-1727.

17. Wells AU, Flaherty KR, Brown KK, Inoue Y, Devaraj A, Richeldi L, Moua T, Crestani B, Wuyts WA, Stowasser S, Quaresma M, Goeldner RG, Schlenker-Herzeg R, Kolb M; INBUILD trial investigators. Nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases-subgroup analyses by interstitial lung disease diagnosis in the INBUILD trial: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. Lancet Respir Med. 2020 May;8(5):453-460. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30036-9. Epub 2020 Mar 5. PMID: 32145830.

18. Maher TM, Corte TJ, Fischer A, Kreuter M, Lederer DJ, Molina-Molina M, Axmann J, Kirchgaessler KU, Samara K, Gilberg F, Cottin V. Pirfenidone in patients with unclassifiable progressive fibrosing interstitial lung disease: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet Respir Med.

Kontakt Daten

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) federführend: Prof. Dr. Jürgen Behr, Kontakt: Frau Flender info@dgp.de

Abgestimmt mit: mit Vertretern der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, der DGf Rheumatologie, der DGf Immunologie

Indikation gemäß Beratungsantrag

„Behandlung einer interstitiellen Lungenerkrankung bei Erwachsenen mit systemischer Sklerose (SSc-ILD)“

Und

„for the treatment of other chronic fibrosing interstitial lung diseases with a progressive phenotype“
(inoffizielle Übersetzung: „zur Behandlung chronisch fibrosierender interstitieller Lungenerkrankungen bei Erwachsenen mit progressivem Phänotyp“).

2020 Feb;8(2):147-157. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30341-8. Epub 2019 Sep 29. PMID: 31578169.

19. Behr J, Neuser P, Prasse A, Kreuter M, Rabe K, Schade-Brittinger C, Wagner J, Günther A. Exploring efficacy and safety of oral Pirfenidone for progressive, non-IPF lung fibrosis (RELIEF) - a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group, multi-center, phase II trial. BMC Pulm Med. 2017 Sep 6;17(1):122. doi: 10.1186/s12890-017-0462-y. PMID: 28877715; PMCID: PMC5588600.

20. Andreas Guenther, Antje Prasse, Michael Kreuter, Petra Neuser, Klaus Rabe, Francesco Bonella, Reiner Bonnet, Christian Grohe, Matthias Held, Heinrike Wilkens, Peter Hammerl, Dirk Koschel, Stefan Blaas, Hubert Wirtz, Joachim Ficker, Wolfgang Neumeister, Nicolaus Schönfeld, Martin Claussen, Nikolaus Kneidinger, Marion Frankenberger, Simone Hummler, Nicolas Kahn, Silke Tello, Julia Freise, Tobias Welte, Carmen Schade-Brittinger, Jürgen Behr. Late Breaking Abstract - Exploring Efficacy and Safety of oral Pirfenidone for progressive, non-IPF Lung Fibrosis (RELIEF). European Respiratory Journal 54 (suppl 63) RCT1879; DOI: 10.1183/13993003.congress-2019.RCT1879 Published 21 November 2019