

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Nintedanib (Ofev[®])

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 05.08.2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	19
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	22
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	23

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen von Nintedanib	13
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	22
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	22

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AD	Adjustierte Differenz
AESI	Adverse Event of Special Interest (unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse)
ALT	Alanin Aminotransferase
AST	Aspartat Aminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosin-Triphosphat
BI	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
BSC	Best Supportive Care
CTD	Connective Tissue Disease (Kollagenose)
EQ-5D-5L	European Quality of Life-5 Dimensions-5 Level
FACIT	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy
FGFR	Fibroblast Growth Factor Receptor (Fibroblasten-Wachstumsfaktorrezeptor)
FVC	Forced Vital Capacity (Forcierte Vitalkapazität)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
ILD	Interstitial Lung Disease (Interstitielle Lungenerkrankung)
IPF	Idiopathischer Lungenfibrose
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung)
MMF	Mycophenolat Mofetil/Mycophenolsäure als Natriumsalz
MTX	Methotrexat
MWD	Mittelwertdifferenz
OR	Odds Ratio
PDGFR	Platelet-derived Growth Factor Receptor
PF-ILD	Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease (Progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankung)
PT	Preferred Term

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
RR	Risk Ratio (Relatives Risiko)
RTK	Rezeptor-Tyrosinkinasen
SGRQ	St. George's Respiratory Questionnaire
SHAQ	Scleroderma Health Assessment Questionnaire
SMQ	Standardised MedDRA Query
SOC	System Organ Class (Systemorganklassen)
SSc	Systemic Sclerosis (Systemische Sklerose)
SSc-ILD	Systemic Sclerosis-associated Interstitial Lung Disease (Interstitielle Lungenerkrankung bei systemischer Sklerose)
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TH2	Typ2-T-Helferzellen
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Upper Limit of Normal (Oberer Normgrenzwert)
VAS	Visual Analog Scale (Visuelle Analogskala)
VEGFR	Vascular Endothelial Growth Factor (Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor)
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses
WOCF	Worst Observation Carried Forward

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Anschrift:	Binger Straße 173 55216 Ingelheim am Rhein Deutschland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Boehringer Ingelheim International GmbH
Anschrift:	Binger Straße 173 55216 Ingelheim am Rhein Deutschland

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Nintedanib
Handelsname:	Ofev®
ATC-Code:	L01XE31

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Nintedanib ist ein niedermolekularer Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI), der die Rezeptor-Tyrosinkinasen (RTK), vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktorrezeptor (VEGFR) 1-3, Platelet-derived Growth Factor Receptor (PDGFR) α und β und Fibroblasten-Wachstumsfaktorrezeptor (FGFR) 1-3 inhibiert. Durch Blockade der Adenosin-Triphosphat (ATP)-Bindungsstelle dieser RTK unterbindet es deren intrazelluläre Signalgebung, die für die Proliferation, Migration und Transformation von Fibroblasten und Myofibroblasten wichtig ist. So entfaltete Nintedanib in präklinischen Krankheitsmodellen der Lungenfibrose eine starke, antifibrotische, anti-inflammatorische und antiangiogene Aktivität.

Der antifibrotische Effekt von Nintedanib wurde in mehreren präklinischen Ansätzen untersucht. Hierbei zeigte sich, dass Nintedanib bei humanen Lungenfibroblasten von Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose (IPF) die Proliferation, Migration und Transformation zu Myofibroblasten hemmt. Ausgehend von der Evidenz im Anwendungsgebiet der IPF wurden Modelle zur Anwendung von Nintedanib als Therapie bei weiteren fibrosierenden (Lungen)-Erkrankungen entwickelt. Auch hier konnte präklinisch die antifibrotische Wirkung von Nintedanib nachgewiesen werden. Nintedanib inhibierte effektiv die endogene und zytokin-induzierte Aktivierung von Fibroblasten und zeigte antifibrotische und antiinflammatorische Wirksamkeit in verschiedenen Mausmodellen, auch bei bereits etablierter Fibrose.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Ofev wird angewendet zur Behandlung einer interstitiellen Lungenerkrankung bei Erwachsenen mit systemischer Sklerose (SSc-ILD).	17.04.2020	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Ofev wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung der idiopathischen Lungenfibrose (IPF).	15.01.2015
Ofev wird außerdem angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung anderer chronischer progredient fibrosierender interstitieller Lungenerkrankungen (ILDs) (siehe Abschnitt 5.1).	13.07.2020

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Interstitielle Lungenerkrankung bei systemischer Sklerose	Best Supportive Care (BSC)*
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren. * Es wurde keine G-BA-Beratung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt</p>		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Für das konkret vorliegende Anwendungsgebiet, der SSc-ILD, wurde von Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (BI) keine Beratung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) angefordert.

Im Bereich der interstitiellen Lungenerkrankungen (ILD) wurden für die Anwendungsgebiete der idiopathischen Lungenfibrose (IPF) sowie anderer chronischer progredient fibrosierender ILD (andere chronische PF-ILD) G-BA-Beratungen unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt. Die Beratungsgespräche fanden am 13.08.2014 (IPF) bzw. am 29.06.2016 (andere chronische PF-ILD) statt.

Für die Nutzenbewertung von Nintedanib als eine antifibrotische Behandlungsoption für Patienten mit progredient verlaufenden Formen interstitieller Lungenerkrankungen hat der G-BA folgende zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:

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

oder

- Best Supportive Care

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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.

Da in Bezug auf die Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet der SSc-ILD vergleichbare Voraussetzungen vorliegen, wird von der Übertragbarkeit der vom G-BA für die IPF bzw. für andere chronische PF-ILD bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie auf das vorliegende Anwendungsgebiet ausgegangen.

Wie vom G-BA in der Niederschrift vom 08.10.2014 zum Beratungsgespräch zu Nintedanib in IPF erläutert, können grundsätzlich für die Nutzenbewertung von Nintedanib gegenüber BSC Studien berücksichtigt werden, die Nintedanib in der Monotherapie oder in Kombination mit BSC mit einer Behandlung mit BSC allein vergleichen. Die Anforderungen des G-BA an die im Vergleichsarm zur adäquaten Umsetzung von BSC zur Verfügung stehenden Therapien ist in der für die Nutzenbewertung herangezogenen Studie SENSICIS erfüllt.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Nintedanib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC im Anwendungsgebiet der SSc-ILD werden die Ergebnisse der randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Phase III-Studie SENSICIS herangezogen.

Auf der Grundlage der Studie SENSICIS ergeben sich als bewertungsrelevante Populationen die Gesamtpopulation sowie die Population derjenigen Patienten, die keine Off-Label-Begleittherapie mit Mycophenolat (MMF) erhielten (Non-MMF-Population).

Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt für die patientenrelevanten Endpunkte der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UE).

Der SSc-ILD liegt eine systemische fibrotische Erkrankung zugrunde. Um die möglichen Effekte von Nintedanib als gezielt antifibrotische Therapie auch in Hinsicht auf die systemische Sklerose zu untersuchen, wurde in der Studie SENSICIS neben der SSc-ILD-bezogenen respiratorischen Morbidität auch die grunderkrankungsbezogene Morbidität mit unterschiedlichen Messinstrumenten erhoben. Ausgehend vom vorliegend bewertungsrelevanten Anwendungsgebiet werden zur Ableitung des Zusatznutzens für die Dimension Morbidität die Endpunkte zur Untersuchung der SSc-ILD-bezogenen Morbidität herangezogen.

Die Ergebnisse zum Zusatznutzen werden in Tabelle 1-7 dargestellt und nachfolgend zusammenfassend beschrieben. Es wird jeweils die Auswertung über den längstmöglichen Erhebungszeitraum herangezogen, die eine verlässliche Schätzung der Behandlungseffekte zulässt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen von Nintedanib

Endpunkt Nintedanib vs. BSC Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität	
<p><u>Zeit bis zum Tod, unabhängig von der Ursache (Gesamtstudiendauer)</u> Gesamtpopulation: HR [95%-KI]: 1,16 [0,47; 2,84]; p=0,754 Non-MMF-Population: HR [95%-KI]: 0,93 [0,31; 2,77]; p=0,895</p> <p>FVC als Surrogatendpunkt für Mortalität:</p> <p><u>Jährliche FVC-Abnahme (ml/Jahr) (52 Wochen)</u> Gesamtpopulation: AD [95%-KI]: 40,95 [2,88; 79,01]; p=0,035 Non-MMF-Population: AD [95%-KI]: 55,58 [0,38; 110,79]; p=0,048</p> <p><u>Zeit bis zur absoluten FVC-Abnahme um >5% (% des Sollwertes) (Gesamtstudiendauer)</u> Gesamtpopulation: HR [95%-KI]: 0,83 [0,65; 1,06]; p=0,128 Non-MMF-Population: HR [95%-KI]: 0,93 [0,67; 1,27]; p=0,634</p> <p><u>Zeit bis zur absoluten FVC-Abnahme um >10% (% des Sollwertes) (Gesamtstudiendauer)</u> Gesamtpopulation: HR [95%-KI]: 0,76 [0,52; 1,12]; p=0,165 Non-MMF-Population: HR [95%-KI]: 0,85 [0,53; 1,37]; p=0,509</p>	<p>nicht quantifizierbar</p> <p>Wahrscheinlichkeit: Hinweis</p>
Morbidität (SSc-ILD-bezogene Morbidität)	
<p>FVC als unmittelbar patientenrelevante Morbidität: <i>Ergebnisse siehe unter Mortalität</i></p> <p><u>Veränderung des FACIT-Dyspnoe Atemnot-Scores (Teil 1) (Woche 52)</u> Gesamtpopulation: MWD^a [95%-KI]: 0,64 [-0,51; 1,79]; p=0,273 Non-MMF-Population: MWD^a [95%-KI]: 0,28 [-1,34; 1,90]; p=0,733</p> <p><u>Veränderung des FACIT-Dyspnoe Funktionseinschränkungen-Scores (Teil 2) (Woche 52)</u> Gesamtpopulation: MWD^a [95%-KI]: 1,39 [0,33; 2,46]; p=0,010 Hedges' g: 0,23 [0,05; 0,40] Non-MMF-Population: MWD^a [95%-KI]: 1,73 [0,17; 3,28]; p=0,030 Hedges' g: 0,27 [0,03; 0,51]</p> <p><u>Veränderung des SHAO VAS-Domänenscores Atemwegsprobleme (Woche 52)</u> Gesamtpopulation: MWD^a [95%-KI]: 0,184 [-0,202; 0,569]; p=0,350 Non-MMF-Population: MWD^a [95%-KI]: 0,252 [-0,286; 0,789]; p=0,357</p>	<p>gering</p> <p>Wahrscheinlichkeit: Hinweis</p>
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
<p><u>Veränderung des SGRO-Gesamtscores (Woche 52)</u> Gesamtpopulation: MWD^a [95%-KI]: 1,69 [-0,73; 4,12]; p=0,171 Non-MMF-Population: MWD^a [95%-KI]: 1,79 [-1,57; 5,16]; p=0,294</p> <p><u>Verschlechterung des SGRO-Gesamtscores um ≥4 Punkte (Woche 52; WOCF)</u> Gesamtpopulation: OR [95%-KI]: 1,37 [0,97; 1,94]; p=0,077 Non-MMF-Population: OR [95%-KI]: 1,40 [0,87; 2,25]; p=0,169</p> <p><u>Veränderung des EQ-5D-5L VAS-Scores (Woche 52)</u> Gesamtpopulation: MWD^b [95%-KI]: -3,32 [-6,32; -0,33]; p=0,030 Hedges' g: -0,19 [-0,36; -0,02] Non-MMF-Population: MWD^b [95%-KI]: -2,24 [-6,28; 1,80]; p=0,276</p> <p><u>Veränderung des Patient Global VAS-Scores (Woche 52)</u> Gesamtpopulation: MWD^b [95%-KI]: -0,24 [-0,59; 0,10]; p=0,170 Non-MMF-Population: MWD^b [95%-KI]: -0,40 [-0,90; 0,10]; p=0,120</p>	<p>Zusatznutzen nicht belegt</p>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Ausmaß des Zusatznutzens
Nintedanib vs. BSC Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	
<u>Veränderung des Physician Global VAS-Scores (Woche 52)</u> Gesamtpopulation: MWD ^b [95%-KI]: -0,39 [-0,70; -0,08]; p=0,015 Hedges' g: -0,22 [-0,39; -0,04] Non-MMF-Population: MWD ^b [95%-KI]: -0,35 [-0,81; 0,10]; p=0,124	
Unerwünschte Ereignisse (UE)	
<u>Gesamtrate UE</u> Gesamtpopulation: RR 1,01 [0,98; 1,03]; p=0,560 Non-MMF-Population: RR 1,01 [0,98; 1,05]; p=0,405	Zusatznutzen nicht belegt
<u>Gesamtrate SUE</u> Gesamtpopulation: RR 1,11 [0,86; 1,44]; p=0,409 Non-MMF-Population: RR 0,84 [0,60; 1,17]; p=0,299	Zusatznutzen nicht belegt
<u>Gesamtrate UE, die zum Therapieabbruch führten</u> Gesamtpopulation: RR 1,72 [1,12; 2,64]; p=0,011 Non-MMF-Population: RR 1,82 [1,07; 3,09]; p=0,023	geringerer Nutzen
Präspezifizierte UE sowie UE nach SOC und PT	
Systeme: Gastrointestinal und Metabolisch <u>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)</u> Gesamtpopulation: RR 1,44 [1,30; 1,59]; p<0,001 Non-MMF-Population: RR 1,55 [1,34; 1,80]; p<0,001 <u>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)</u> Gesamtpopulation: RR 1,72 [1,12; 2,64]; p=0,011 Non-MMF-Population: RR 3,55 [1,58; 7,95]; p<0,001 <u>Gewichtsabnahme (Safety Topic, Gruppe von MedDRA PT)</u> Gesamtpopulation: RR 2,44 [1,39; 4,26]; p=0,001 Non-MMF-Population: RR 2,38 [1,18; 4,81]; p=0,011	Nachteil
Systeme: Hepatobiliär und Leberwerte <u>Leberfunktionsstörungen (Safety Topic, Gruppe von MedDRA SMO)</u> Gesamtpopulation: RR 3,50 [2,06; 5,95]; p<0,001 Non-MMF-Population: RR 3,77 [1,95; 7,29]; p<0,001	Nachteil
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC) <u>Husten (UE)</u> Gesamtpopulation: RR 0,65 [0,46; 0,93]; p=0,017 Non-MMF-Population: RR 0,59 [0,33; 1,05]; p=0,066 <u>Belastungsdyspnoe (UE)</u> Gesamtpopulation: RR 0,25 [0,07; 0,88]; p=0,019 Non-MMF-Population: n.b. ^c	Vorteil
Ergebnisse aus weiteren SOC <u>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) (SUE)</u> Gesamtpopulation: RR 2,17 [1,12; 4,21]; p=0,019 Non-MMF-Population: RR 1,55 [0,69; 3,46]; p=0,285 <u>Gefäßkrankungen (SOC)</u> Gesamtpopulation: RR 1,35 [0,88; 2,09]; p=0,168 Non-MMF-Population: RR 2,26 [1,15; 4,42]; p=0,014	Nachteil

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt Nintedanib vs. BSC Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
<p>a: Eine Erhöhung gegenüber dem Ausgangswert entspricht einer Verschlechterung b: Eine Erhöhung gegenüber dem Ausgangswert entspricht einer Verbesserung c: aufgrund der zu geringen Ereigniszahl wurde kein Ergebnis berechnet</p> <p>AD: Adjustierte Differenz; BSC: Best Supportive Care; EQ-5D-5L: European Quality of Life-5 Dimensions-5 Level; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; FVC: Forced Vital Capacity (forcierte Vitalkapazität); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MMF: Mycophenolat Mofetil/Mycophenolsäure als Natriumsalz; MWD: Mittelwertdifferenz; n.b.: nicht berechnet; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RR: Risk Ratio (Relatives Risiko); SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire; SHAQ: Scleroderma Health Assessment Questionnaire; SMQ: Standardised MedDRA Query; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse) nach MedDRA; SSc-ILD: Systemic Sclerosis associated interstitial Lung Disease (interstitielle Lungenerkrankung bei systemischer Sklerose); UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visual Analog Scale (Visuelle Analogskala); WOCF: Worst Observation Carried Forward</p>	

Mortalität und SSc-ILD-bezogene Morbidität

Der Verlust an Lungenvolumen aufgrund des fibrotischen Umbaus der Lunge ist irreversibel und schreitet bei Patienten mit SSc-ILD unaufhaltsam fort. Die Beteiligung der Lunge, und dabei insbesondere das Auftreten einer interstitiellen Lungenerkrankung, stellt die häufigste Todesursache bei SSc dar.

In der Studie SENSCIS wurde als Endpunkt zur unmittelbaren Erhebung der Mortalität die *Zeit bis zum Tod, unabhängig von der Ursache* über die Gesamtstudiendauer ausgewertet. Es traten nur wenige Todesfälle auf, die in etwa gleich auf die Behandlungsarme verteilt waren.

Da der Nachweis eines Mortalitätsunterschieds aufgrund der Seltenheit und dem Krankheitsverlauf der SSc-ILD nicht in einem vertretbaren Studienzeitraum möglich ist, wurde die Messung der forcierten Vitalkapazität (FVC) im Sinne eines validen, reproduzierbaren Messwerts einer lebenswichtigen Funktion als primärer Studienendpunkt gewählt und für die vorliegende Bewertung auch als Surrogat für Mortalität herangezogen.

Daneben stellt die Verringerung des Lungenvolumens auch unmittelbar patientenrelevante atemungsbezogene Morbidität bei Patienten mit SSc-ILD dar. Die im Krankheitsverlauf fortschreitende Abnahme des Lungenvolumens äußert sich unter anderem als Dyspnoe, Müdigkeit und eingeschränkte körperliche Belastbarkeit.

In der Studie SENSCIS zeigte sich für den primären Endpunkt, die *jährliche FVC-Abnahme (ml/Jahr)* über 52 Wochen, ein statistisch signifikanter Vorteil für Nintedanib. Für die *Zeit bis zur absoluten FVC-Abnahme um $\geq 5\%$ bzw. um 10% (% des Sollwertes)* über die Gesamtstudiendauer sind die Ergebnisse nicht statistisch signifikant; jedoch ist ein Trend zugunsten Nintedanibs zu verzeichnen. Dabei ist der in der Studie SENSCIS beobachtete relative Effekt von Nintedanib auf die FVC-Abnahme konsistent mit den in den Anwendungsgebieten der IPF und anderer chronischer PF-ILD beobachteten Effekten.

Die Symptomlast wurde in der Studie SENSCIS auch als patientenberichtete Endpunkte mit den Fragebögen *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Dyspnoe* (FACIT-Dyspnoe) sowie durch die visuelle Analogskala (VAS) *Atemwegsprobleme des Scleroderma Health Assessment Questionnaire* (SHAQ) erhoben. Für die *Veränderung des SHAQ VAS-Domänenscores Atemwegsprobleme* sowie für die *Veränderung des FACIT-Dyspnoe Atemnot-*

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Scores ergab sich jeweils kein signifikanter Gruppenunterschied. Die Auswertung *Veränderung des FACIT-Dyspnoe Funktionseinschränkungen-Scores* zeigte ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten von Nintedanib, das in seiner klinischen Relevanz (Hedges' g) nicht gesichert ist.

Daneben wurden atmungsbezogene Symptome auch als unerwünschte Ereignisse erfasst. In der Studie SENSICIS zeigte sich für die Ereignisse Husten und Belastungsdyspnoe jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil für Nintedanib/BSC gegenüber Placebo/BSC.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Gesundheitszustand

Die SSc-ILD ist eine schwere chronische Erkrankung, die mit zunehmender Dauer zu erheblichen Einschränkungen in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität betroffener Patienten führt. Symptome wie Dyspnoe, Husten, Erschöpfung sowie eingeschränkte Mobilität beeinträchtigen die Teilhabe der Patienten am gesellschaftlichen und sozialen Leben. Aufgrund der kontinuierlichen Progression der SSc-ILD besteht ein wichtiges Therapieziel in der Erhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Krankheitsverlauf.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität und der Gesundheitszustand der Patienten wurde in der Studie SENSICIS mithilfe der Fragebögen *St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)*, *European Quality of Life-5 Dimensions-5 Level (EQ 5D 5L)*, *Patient Global VAS* sowie *Physician Global VAS* erhoben.

Für die stetige Analyse zur *Veränderung des SGRQ-Gesamtscores* sowie für die Analyse der *Verschlechterung des SGRQ-Gesamtscores um ≥ 4 Punkte* (Worst Observation Carried Forward (WOCF)-Imputation) ergaben sich in der Studie SENSICIS keine statistisch signifikanten Unterschiede für Nintedanib/BSC gegenüber Placebo/BSC. Auch für die *Veränderung des Patient Global VAS-Scores* war kein signifikanter Behandlungsunterschied zu beobachten. Für die *Veränderung des EQ-5D-5L VAS-Scores* sowie für die *Veränderung des Physician Global VAS-Scores* zeigte sich zu Woche 52 jeweils ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten von Nintedanib, das in seiner klinischen Relevanz (Hedges' g) nicht gesichert ist.

Unerwünschte Ereignisse

Für die Endpunkte *Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse* und die *Gesamtrate der schwerwiegenden UE (SUE)* war in der Studie SENSICIS kein statistisch signifikanter Gruppenunterschied zu verzeichnen. Für die *Gesamtrate der UE, die zum Therapieabbruch führten*, ergab sich ein statistisch signifikanter Nachteil für Nintedanib/BSC gegenüber Placebo/BSC. Hauptgrund für UE, die zu einem Therapieabbruch führten war hierbei das Ereignis Diarrhö. Die überwiegende Mehrzahl des UE Diarrhö weist einen CTCAE-Grad < 3 (nicht-schwere Diarrhö) auf. Über 90% der Patienten mit Diarrhö setzten die Behandlung mit Nintedanib fort, woraus sich schließen lässt, dass sich das UE Diarrhö bei den meisten Patienten des Nintedanib-Arms entsprechend den Empfehlungen des Prüfplans gut kontrollieren ließ.

Für die präspezifizierten UE (AESI und Safety Topics) sowie UE nach PT und SOC, die in der jeweiligen SOC bzw. PT bei mindestens 10 Patienten (und bei mindestens 1% der Patienten) in einem Behandlungsarm aufgetreten, ergaben sich statistisch signifikante Nachteile für Ereignisse aus den Systemen *Gastrointestinal* und *Metabolisch, Hepatobiliär* und *Leberwerte*

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

sowie *Kardiovaskulär*. Diese entsprechen hinsichtlich ihrer Art und Häufigkeit überwiegend dem bekannten Nebenwirkungsprofil von Nintedanib.

Statistisch signifikante Vorteile für Nintedanib waren in der SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* für die Ereignisse Husten und Belastungsdyspnoe zu beobachten. Dies bildet den positiven Effekt von Nintedanib auf die SSc-ILD-bezogene Morbidität ab.

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Interstitielle Lungenerkrankung bei systemischer Sklerose	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Der Nutzenbewertung von Nintedanib im vorliegenden Anwendungsgebiet liegt eine randomisierte kontrollierte klinische Studie (SENSCIS) zugrunde. Entsprechend der nach 5. Kapitel § 5 Abs. 6 Satz 4 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) vorgenommenen Klassifizierung der Evidenzstufen handelt es sich hierbei um einen Nachweis des Evidenzlevels Ib. Die Studie SENSCIS beinhaltet einen direkten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best Supportive Care und weist auf Studienebene (externe Validität) ein niedriges Verzerrungspotenzial auf. Das Design der Studie SENSCIS ist daher methodisch geeignet, Hinweise für einen Zusatznutzen abzuleiten.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zusammenfassend ergeben sich in der Studie SENSISCIS Vorteile für Nintedanib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für den Endpunkt FVC als Surrogat für Mortalität und als unmittelbar patientenrelevanter Morbiditätsendpunkt. Für die Kategorie Mortalität lässt sich hieraus ein Zusatznutzen ableiten, der in seiner Größenordnung nicht eindeutig bestimmt werden kann.

Für die Kategorie Morbidität ergeben sich neben den Vorteilen für den Endpunkt FVC weitere Vorteile für die als unerwünschte Ereignisse erfassten atemungsbezogenen Symptome Husten und Belastungsdyspnoe, die zusammenfassend als geringer Zusatznutzen für Nintedanib bewertet werden.

Den Vorteilen von Nintedanib stehen Nachteile gegenüber. Diese betreffen im Hinblick auf die Wirksamkeitsendpunkte Ergebnisse zur atemungsbezogenen Beeinträchtigung der Lebensqualität und zum allgemeinen Gesundheitszustand. Dabei sind die einzelnen Ergebnisse hinsichtlich ihrer klinischen Relevanz und Konsistenz nicht eindeutig interpretierbar. Insgesamt ergeben sich aus den beobachteten Nachteilen im Bereich der Wirksamkeitsendpunkte keine Ergebnisse, die sich auf das Ausmaß des Zusatznutzens auswirken. In der Kategorie Nebenwirkungen ergeben sich Nachteile für Nintedanib insbesondere für gastrointestinale Ereignisse, die zu einer erhöhten Therapie-Abbruchrate führten. Dabei entsprechen die in der Studie SENSISCIS beobachteten unerwünschten Ereignisse insgesamt dem bekannten Nebenwirkungsprofil von Nintedanib.

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**. Dieser begründet sich durch eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte, bedeutsame Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne einer Verlängerung des Überlebens und einer Verbesserung atemungsbezogener Morbidität und Symptome bei einem im Allgemeinen guten Verträglichkeitsprofil. Der therapierelevante Nutzen überwiegt die Nachteile, die sich aufgrund der gastrointestinalen Nebenwirkungen ergeben.

Die systemische Sklerose ist eine seltene schwere Erkrankung bei der vor allem aufgrund der lungenbezogenen Sterblichkeit die Lebenserwartung verkürzt ist. 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. Die Ergebnisse zum Zusatznutzen sind insbesondere auch vor dem Hintergrund der Seltenheit und Schwere der Erkrankung sowie der limitierten Therapieoptionen zu bewerten.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Die Zielpopulation des vorliegenden Anwendungsgebiets umfasst Patienten mit interstitiellen Lungenerkrankung bei Erwachsenen mit systemischer Sklerose (SSc-ILD).

Ausgehend von der im Anwendungsgebiet der SSc-ILD für Nintedanib vorliegenden Evidenz der Zulassungsstudie SENCIS ergeben sich für die Nutzenbewertung zwei bewertungsrelevante Populationen:

- Gesamtpopulation

Auf der Grundlage der Ein- und Ausschlusskriterien wurden im Hinblick auf die Grunderkrankungs-Charakteristika nur wenige Einschränkungen gemacht, um eine breite Population mit nachgewiesener SSc-ILD in die Studie einzuschließen. Hinsichtlich der zulässigen Vorbehandlung und Begleitmedikation bestanden Einschränkungen in Bezug auf Arzneimittel, die Off-Label zur Behandlung von Patienten mit SSc(-ILD) eingesetzt werden. Um einerseits die Studienbedingungen hinsichtlich der potenziellen Einflüsse dieser Medikationen zu kontrollieren und andererseits die Versorgungsrealität abzubilden, konnten auch Patienten in die Studie aufgenommen werden, die eine stabile Therapie mit MMF oder Methotrexat (MTX) erhielten. Diese wurde als Begleittherapie während der Studie fortgeführt. Insgesamt stellt die Gesamtpopulation der Studie SENCIS eine repräsentative Patientenpopulation dar.

- Non-MMF-Population

MMF ist in Deutschland nicht für die Therapie der SSc-ILD zugelassen. Hieraus ergeben sich für die Bewertung des Zusatznutzens sowohl mögliche formale Einschränkungen im Hinblick auf die Akzeptanz einer MMF-Begleittherapie als Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC durch den G-BA, als auch Fragen hinsichtlich des Einflusses einer MMF-Begleittherapie auf die Studienergebnisse. Daher wurden für die vorliegende Nutzenbewertung die Studienergebnisse zusätzlich für die Population derjenigen Patienten, die bei Baseline keine MMF-Begleittherapie erhalten haben („Non-MMF-Population“), untersucht und dargestellt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Die systemische Sklerose (SSc) ist eine seltene, chronisch verlaufende Autoimmunerkrankung aus dem Bereich der Kollagenosen (Connective Tissue Diseases, CTD), die in ihrer genauen Ätiologie und Pathogenese nicht vollständig aufgeklärt ist. Durch entzündliche Prozesse kommt es zur Überaktivierung von Bindegewebszellen und zu fibrotischen Umbauprozessen der Haut (Sklerodermie), der Blutgefäße und der inneren Organe.

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 formt neben der Krankheitslast den hohen therapeutischen Bedarf in diesem Krankheitsgebiet.

Durch die übermäßige Ablagerung von Extrazellulärmatrix im Lungeninterstitium kommt es bei der SSc-ILD zu einer fibrosierenden Lungenerkrankung, die klinisch durch eine restriktive Ventilationsstörung charakterisiert ist. Daher ist eine gezielte Verlangsamung des Gewebeumbaus der Lunge und eine daraus resultierende Verlängerung des Überlebens ist ein wichtiges Therapieziel.

Bisher wurden zur Behandlung der SSc-ILD insbesondere immunsuppressive Therapien Off-Label eingesetzt, für die nur eingeschränkte oder keine Evidenz aus randomisierten klinischen Studien vorliegt.

Mit Nintedanib steht erstmals eine zugelassene Therapie im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Verfügung, mit der aufgrund des spezifisch antifibrotischen Wirkmechanismus eine gezielte Verlangsamung des fibrotischen Gewebeumbaus erreicht werden kann.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Interstitielle Lungenerkrankung bei systemischer Sklerose	4.886 (230 bis 10.683)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Interstitielle Lungenerkrankung bei systemischer Sklerose	Interstitielle Lungenerkrankung bei systemischer Sklerose	nicht quantifizierbar	4.886 (230 bis 10.683)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Interstitielle Lungenerkrankung bei systemischer Sklerose	2x täglich 150 mg: 38.694,39 € 2x täglich 100 mg: 31.551,59 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Interstitielle Lungenerkrankung bei systemischer Sklerose	BSC	interstitieller Lungenerkrankung bei Erwachsenen mit systemischer Sklerose	Patientenindividuelle Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Die Behandlung sollte nur von Ärzten begonnen werden, die Erfahrung mit der Diagnose und Behandlung der Erkrankungen haben, für die Ofev angezeigt ist.

Die empfohlene Dosis beträgt 150 mg zweimal täglich, die im Abstand von ca. 12 Stunden eingenommen wird.

Nintedanib Kapseln sind oral anzuwenden, vorzugsweise zu einer Mahlzeit, und sollten unzerkaut im Ganzen mit Wasser geschluckt werden. Bei versäumter Einnahme sollte die Einnahme zum nächsten geplanten Zeitpunkt mit der empfohlenen Dosis fortgesetzt werden. Die empfohlene maximale Tagesdosis von 300 mg sollte nicht überschritten werden.

Neben einer gegebenenfalls indizierten symptomatischen Therapie können Nebenwirkungen von Nintedanib durch Dosisreduktion oder vorübergehende Therapieunterbrechung behandelt werden, bis die spezifische Nebenwirkung so weit abgeklungen ist, dass eine Fortsetzung der Therapie möglich ist. Die Behandlung kann mit der vollen Dosis oder einer reduzierten Dosis wiederaufgenommen werden. Falls ein Patient 100 mg zweimal täglich nicht verträgt, sollte die Behandlung mit Nintedanib abgebrochen werden.

Wenn Diarrhoe, Übelkeit und/oder Erbrechen trotz entsprechender unterstützender Therapie-maßnahmen (einschließlich einer antiemetischen Therapie) anhalten, kann eine Dosisreduktion oder eine Unterbrechung der Behandlung erforderlich sein. Die Behandlung kann mit einer reduzierten Dosis (100 mg zweimal täglich) oder der vollen Dosis (150 mg zweimal täglich) wiederaufgenommen werden. Bei anhaltender schwerer Diarrhoe, Übelkeit und/oder Erbrechen sollte die Therapie mit Ofev[®] abgebrochen werden.

Vor Beginn und im ersten Monat einer Behandlung mit Nintedanib sollten die Lebertransaminasen- und Bilirubinspiegel überprüft werden. Patienten sollten in den darauffolgenden zwei Behandlungsmonaten in regelmäßigen Abständen und anschließend periodisch (z. B. bei jedem Patientenbesuch) oder, wenn klinisch indiziert, überprüft werden. Bei Patienten mit geringem Körpergewicht (<65 kg), Patienten asiatischer Herkunft und Frauen wird eine engmaschige Überwachung der Leberenzyme empfohlen.

Bei Unterbrechungen der Behandlung aufgrund von Erhöhungen der Aspartat-Aminotransferase (AST) oder Alanin-Aminotransferase (ALT) auf $>3 \times$ oberer Normgrenzwert (ULN) kann die Behandlung nach Rückgang der Transaminasen auf das Ausgangsniveau mit einer

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

reduzierten Dosis von Ofev[®] (100 mg zweimal täglich) wiederaufgenommen und die Dosis anschließend auf die volle Dosis (150 mg zweimal täglich) erhöht werden.

Eine Anpassung der Anfangsdosis bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ist nicht erforderlich. Die Sicherheit, Wirksamkeit und Pharmakokinetik von Nintedanib wurden bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (<30 ml/min Kreatinin-Clearance) nicht untersucht.

Bei Überempfindlichkeit gegen Nintedanib, Erdnuss, Soja oder gegen einen der Bestandteile der Weichkapseln ist eine Behandlung mit Nintedanib nicht angezeigt.

Nintedanib kann beim Menschen fetale Schäden verursachen. Frauen im gebärfähigen Alter sollten darauf hingewiesen werden, während der Behandlung mit Ofev eine Schwangerschaft zu vermeiden und während der Behandlung und bis mindestens 3 Monate nach der letzten Dosis von Ofev[®] sehr zuverlässige Verhütungsmethoden anzuwenden. Derzeit ist nicht bekannt, ob Nintedanib die Wirksamkeit hormoneller Kontrazeptiva verringern kann. Deshalb sollten Frauen, die hormonelle Kontrazeptiva anwenden, zusätzlich eine Barrieremethode benutzen. Vor der Behandlung mit Ofev[®] muss ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden, der während der Behandlung gegebenenfalls wiederholt wird. Das Stillen soll während der Behandlung mit Nintedanib abgebrochen werden.

Nicht empfohlen wird die Therapie bei mittelschwerer und schwerer Leberfunktionsstörung (Child Pugh B und C). Ofev sollte bei Patienten mit schwerwiegender pulmonaler Hypertonie nicht angewendet werden. Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer pulmonaler Hypertonie wird eine engmaschige Überwachung empfohlen.

Vorsicht ist geboten bei Patienten mit einem höheren kardiovaskulären Risiko, einschließlich bekannter koronarer Herzkrankheit, bei Patienten mit Risikofaktoren wie Hypertonie oder Aneurysmen in der Vorgeschichte, bei Patienten, die eine frequenzkorrigierte QT-Zeitverlängerung entwickeln können, bei Patienten mit bekanntem Blutungsrisiko, einschließlich Patienten mit erblich bedingter Blutungsneigung oder Patienten, die eine Vollantikoagulation erhalten, bei Wundheilungsprozessen sowie bei der gleichzeitigen Gabe von starken P-Glykoprotein-Induktoren oder -Inhibitoren. Besondere Vorsicht ist bei der Behandlung von Patienten mit vorangegangenen abdominalchirurgischen Eingriffen, früheren Magengeschwüren, Divertikulose oder bei gleichzeitiger Behandlung mit Kortikosteroiden oder nichtsteroidalen Antirheumatika geboten. Mit der Einnahme von Ofev sollte frühestens 4 Wochen nach einer Bauchoperation begonnen werden. Die Therapie mit Ofev[®] sollte bei Patienten, die eine gastrointestinale Perforation entwickeln, dauerhaft abgesetzt werden.

Ausführlichere Informationen sind der Fachinformation zu entnehmen. Für die wichtigsten ermittelten Sicherheitsbedenken bei der Anwendung von Nintedanib sieht der Risk-Management-Plan Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung sowie eine Kennzeichnung in den entsprechenden Abschnitten der Fachinformation vor.