

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.....	20
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	23
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	24

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).....	18
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	23
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	23

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
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AST	Aspartat Aminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosin-Triphosphat
BI	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
BSC	Best Supportive Care
EQ-5D-5L	European Quality of Life-5 Dimensions-5 Level
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	Idiopathic Pulmonary Fibrosis (Idiopathische Lungenfibrose)
K-BILD	King's Brief Interstitial Lung Disease Questionnaire
KI	Konfidenzintervall
L-PF	Living with Pulmonary Fibrosis
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung)
MWD	Mittelwertdifferenz
OR	Odds Ratio
PDGFR	Platelet-derived Growth Factor Receptor
PF-ILD	Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease (Progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankung)
PF-IQOLS	Pulmonary Fibrosis Impact on Quality of Life Scale
PT	Preferred Term nach MedDRA

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
RR	Risk Ratio (Relatives Risiko)
RTK	Rezeptor-Tyrosinkinasen
SOC	System Organ Class (Systemorganklassen)
SOC	System Organ Class nach MedDRA
SSc	Systemic Sclerosis (Systemische Sklerose)
SSc-ILD	Systemic Sclerosis-associated Interstitial Lung Disease (Interstitielle Lungenerkrankung bei systemischer Sklerose)
SUE	Schwerwiegendes UE
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
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

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 entfaltet Nintedanib in präklinischen Krankheitsmodellen der Lungenfibrose eine starke, antifibrotische, antiinflammatorische 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 außerdem angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung anderer chronischer progredient fibrosierender interstitieller Lungenerkrankungen (ILDs) (siehe Abschnitt 5.1).	13.07.2020	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 angewendet zur Behandlung einer interstitiellen Lungenerkrankung bei Erwachsenen mit systemischer Sklerose (SSc-ILD).	17.04.2020

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	Andere chronische progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankung (PF-ILD)	Best Supportive Care (BSC)

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.
BSC: Best Supportive Care; PF-ILD: Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease (Progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankung)

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

Am 29.06.2016 fand ein Beratungsgespräch beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zu Nintedanib im vorliegenden Anwendungsgebiet statt (Beratungsanforderung 2016-B-049). Aus diesem Beratungsgespräch ging hervor, dass basierend auf dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse für den Nachweis des medizinischen Zusatznutzens gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) festzulegen ist:

Die zVT für Nintedanib als eine antifibrotische Behandlungsoption für Patienten mit progredient verlaufenden Formen interstitieller Lungenerkrankungen ist:

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

oder

- Best Supportive Care (BSC)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für die Behandlung der idiopathischen Lungenfibrose (IPF), welche per Definition den Archetyp einer chronischen progredient fibrosierenden ILD (chronische PF-ILD) darstellt, ist Nintedanib bereits seit 2015 zugelassen und mit dem Beschluss vom 17.10.2019 vom G-BA mit einem beträchtlichen Zusatznutzen bewertet. Die IPF ist vom vorliegenden neuen Anwendungsgebiet nicht umfasst. Da Pirfenidon ausschließlich für die IPF zugelassen ist, entfällt diese Option als zVT.

Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (BI) folgt den Empfehlungen des G-BA und erbringt den Nachweis des medizinischen Zusatznutzens von Nintedanib gegenüber BSC. Hierzu wird die randomisierte, kontrollierte Studie INBUILD (1199.247) herangezogen, welche Nintedanib in Kombination mit BSC (Nintedanib/BSC) mit einer Behandlung mit BSC allein (Placebo/BSC) vergleicht.

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 INBUILD 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 zVT BSC im neuen Anwendungsgebiet der anderen chronischen PF-ILD werden die Ergebnisse der randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Phase III-Studie INBUILD herangezogen. In die INBUILD Studie wurden Patienten mit chronischer PF-ILD eingeschlossen, welche nicht an einer IPF leiden. Die IPF stellt per Definition den archetypischen Vertreter der chronischen PF-ILD dar und wurde bereits 2015 als Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden zugelassen. Über den Zusatznutzen von Nintedanib für Patienten mit IPF hat der G-BA in der erneuten Nutzenbewertung mit Beschluss vom 17.10.2019 entschieden (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2019b).

Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt für die patientenrelevanten Endpunkte der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UE). Es wird jeweils die Auswertung über den längstmöglichen Erhebungszeitraum herangezogen, die eine verlässliche Schätzung der Behandlungseffekte zulässt. Die Ergebnisse werden in Tabelle 1-7 dargestellt und nachfolgend zusammenfassend beschrieben.

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		
Zeit bis zum Tod, unabhängig von der Ursache (Gesamtstudiendauer)	HR: 0,78 [0,50; 1,21]; 0,2594	beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Zeit bis zum respiratorisch bedingten Tod (Gesamtstudiendauer)	HR: 0,68 [0,39; 1,18]; 0,1677	
FVC als valides Surrogat für Mortalität		
Jährliche FVC-Abnahme (in ml) (52 Wochen)	AD: 106,96 [65,42; 148,50]; <0,0001	
Zeit bis zur absoluten FVC-Abnahme um $\geq 5\%$ (% des Sollwertes) (Gesamtstudiendauer)	HR: 0,67 [0,56; 0,81]; <0,0001	
Zeit bis zur absoluten FVC-Abnahme um $\geq 10\%$ (% des Sollwertes) (Gesamtstudiendauer)	HR: 0,64 [0,50; 0,81]; 0,0002	
Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation oder Tod (als Mortalitäts-assoziiertes Endpunkt): Ergebnisse siehe Morbidität		
Morbidität		
Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation oder Tod (Gesamtstudiendauer)	HR: 0,67 [0,46; 0,98]; 0,0387	beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Zeit bis zur ersten nicht-elektiven Hospitalisierung oder Tod (Gesamtstudiendauer)	HR: 0,86 [0,68; 1,09]; 0,2152	
L-PF		
Veränderung des L-PF-Gesamtscores (Woche 52)	MWD ^a : -4,05 [-5,96; -2,14]; <0,0001; Hedges' g: -0,35 [-0,51; -0,18]	
Veränderung des L-PF-Symptom-Gesamtscores (Woche 52)	MWD ^a : -3,31 [-5,23; -1,40]; 0,0007; Hedges' g: -0,28 [-0,45; -0,12]	
Veränderung des L-PF-Dyspnoe-Scores (Woche 52)	MWD ^a : -3,53 [-6,14; -0,92]; 0,0081	
Veränderung des L-PF-Husten-Scores (Woche 52)	MWD ^a : -6,09 [-9,65; -2,53]; 0,0008	
Veränderung des L-PF-Fatigue-Scores (Woche 52)	MWD ^a : -0,06 [-2,27; 2,16]; 0,9611	
Veränderung des L-PF-Impact-Scores (Woche 52)	MWD ^a : -4,48 [-6,83; -2,12]; 0,0002; Hedges' g: -0,31 [-0,47; -0,15]	
Keine klinisch relevante Verschlechterung des L-PF-Dyspnoe-Scores um >5 Punkte (Woche 52)	OR: 1,55 [1,12; 2,16]	
Keine klinisch relevante Verschlechterung des L-PF-Husten-Scores um >0,5 Punkte (Woche 52)	OR: 1,52 [1,07; 2,16]	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Nintedanib vs. BSC Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
K-BILD		
Veränderung des K-BILD-Gesamtscores (Woche 52)	MWD ^b : 1,34 [-0,31; 2,98]; 0,1115	gering Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Klinisch relevante Verbesserung des K-BILD- Gesamtscores um $\geq 0,7$ Punkte (Woche 52)	OR: 1,46 [1,04; 2,03]	
Veränderung des PF-IQOLS-Summscores (Woche 52)	MWD ^a : -0,118 [-0,229; -0,008]; 0,0355; Hedges' g: -0,17 [-0,34; -0,01]	
Veränderung des EQ-5D-5L VAS Score (Woche 52)	MWD ^b : 2,62 [-0,03; 5,28]; 0,0530	
Veränderung des L-PF-Impact-Scores (als Lebensqualitäts-assoziiertes Endpunkt): Ergebnisse siehe Morbidität		
Unerwünschte Ereignisse (UE)^e		
Gesamtraten		
Gesamtrate UE (Gesamtstudiendauer)	RR: 1,06 [1,02; 1,09]; 0,001	geringerer Nutzen
Gesamtrate SUE (Gesamtstudiendauer)	RR: 0,89 [0,76; 1,05]; 0,174	Zusatznutzen nicht belegt
Gesamtrate UE, die zum Therapieabbruch führten (Gesamtstudiendauer)	RR: 1,52 [1,09; 2,11]; 0,013	geringerer Nutzen
Präspezifizierte UE sowie UE nach SOC und PT^h (Gesamtstudiendauer)		
Gastrointestinales und metabolisches System		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	RR: 1,70 [1,51; 1,91]; <0,001	Nachteil
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)	RR: 1,39 [1,03; 1,88]; 0,030	
Gewichtsabnahme (Safety Topic, Gruppe von MedDRA PT)	RR: 2,77 [1,65; 4,64]; <0,001	
Hepatobiliäres System		
Leberfunktionsstörungen (Safety Topic, Gruppe von MedDRA SMQ)	RR: 3,56 [2,41; 5,26]; <0,001; RR: 2,99 [1,10; 8,14]; 0,024 (SUE)	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums sowie respiratorische Infekte		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)	RR: 0,85 [0,73; 0,99]; 0,033 RR: 0,70 [0,53; 0,92]; 0,010 (SUE)	Vorteil
Infektion der unteren Atemwege (Safety Topic, Gruppe von MedDRA PT)	RR: 0,78 [0,62; 0,99]; 0,040	

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. Gesamtstudiendauer: Die mittlere Beobachtungszeit über die Gesamtstudiendauer betrug 18,6 Monate. AD: adjustierte Differenz; BSC: Best Supportive Care; EQ-5D-5L: European Quality of Life-5 Dimensions-5 Level; FVC: Forced Vital Capacity (Forcierte Vitalkapazität); HR: Hazard Ratio; K-BILD: King’s Brief Interstitial Lung Disease Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; L-PF: Living with Pulmonary Fibrosis; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Affairs (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung); MWD: Mittelwertdifferenz; OR: Odds Ratio; PF-IQOLS: Pulmonary Fibrosis Impact on Quality of Life Scale; PT: Preferred Term nach MedDRA; RR: Risk Ratio (Relatives Risiko); SMQ: Standardised MedDRA Query; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse) nach MedDRA; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: Visual Analog Scale</p>		

Mortalität

Für die in der INBUILD Studie unmittelbar erhobenen Endpunkte zur Mortalität *Zeit bis zum Tod, unabhängig von der Ursache* sowie *Zeit bis zum respiratorisch bedingten Tod* ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Nintedanib und der zVT. Jedoch zeigte sich bei beiden Endpunkten insbesondere über die Gesamtstudiendauer eine niedrigere Rate an Todesfällen unter Nintedanib als unter der zVT. Das HR für *Zeit bis zum Tod, unabhängig von der Ursache* über die Gesamtstudiendauer weist auf eine Reduktion des Sterberisikos um 22% hin (HR [95%-KI]: 0,78 [0,50; 1,21]; p=0,2594).

Da die IPF den Archetyp der chronischen PF-ILD darstellt, ist für die medizinische Gesamtbetrachtung der chronischen PF-ILD die Hinzunahme der Evidenz aus den RCT zur Untersuchung von Nintedanib in IPF sinnvoll. Im Anwendungsgebiet der IPF liegen vier RCT vor, auf dessen Grundlage der G-BA am 17.10.2019 über den Zusatznutzen von Nintedanib in IPF beschlossen hat. Auch vor dem Hintergrund der nicht ausreichenden statistischen Power zur Analyse der Mortalität in den Einzelstudien ist dies ein sinnvoller Ansatz, um sämtliche verfügbare Evidenz zu berücksichtigen. Diese ergänzend dargestellte meta-analytische Auswertung der Studien im Anwendungsgebiet der IPF und der anderen chronischen PF-ILD umfasst somit einen Pool von insgesamt fünf RCT (TOMORROW 150 mg-Arm, INPULSIS 1, INPULSIS 2, 1199.187, INBUILD) und zeigt einen konsistenten Effekt über alle Studien hinweg mit einem statistisch signifikanten Vorteil im Gesamtschätzer für das Gesamtüberleben unter Nintedanib gegenüber der zVT (HR [95%-KI]: 0,72 [0,53; 0,97]).

Die *jährliche FVC-Abnahme (ml/Jahr)* über 52 Wochen war in der INBUILD Studie mit einer adjustierten Differenz (AD) von 106,96 ml ([95%-KI]: [65,42; 148,50]; p<0,0001) unter Nintedanib klinisch relevant und statistisch signifikant geringer als im Vergleichsarm. Die relative Reduktion der *jährlichen FVC-Abnahme (ml/Jahr)* über 52 Wochen betrug 57%. Auch für die *Zeit bis zur absoluten FVC-Abnahme um ≥5% bzw. ≥10% (% des Sollwertes)* über die Gesamtstudiendauer zeigten sich klinisch relevante und statistisch signifikante Vorteile für Nintedanib gegenüber der zVT.

Vor dem Hintergrund des validen Surrogatcharakters von FVC hinsichtlich Mortalität zeigt die Ableitung des Therapieeffekts von Nintedanib im Endpunkt FVC auf das Mortalitätsrisiko, dass

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

der in der INBUILD Studie beobachtete Unterschied in der *jährlichen FVC-Abnahme* von 106,96 ml einer Reduktion des Mortalitätsrisikos um 28% entspricht.

Morbidität

Akute Exazerbationen sind erhebliche rapide Verschlechterungen des Gesundheitszustandes der Patienten, die maßgeblichen Einfluss auf das Fortschreiten der Erkrankung haben und mit einer hohen Sterblichkeit assoziiert sind. Leitsymptom der akuten Exazerbation ist dabei das Neuauftreten oder die Zunahme einer Dyspnoe. Akute Exazerbationen stellen somit akut lebensbedrohliche Ereignisse schwerwiegender Symptomatik bei Patienten mit chronischer PF-ILD dar. Akute Exazerbationen traten unter Nintedanib deutlich seltener auf als unter der zVT (Nintedanib: 6,9% vs. zVT: 10,6% über die Gesamtstudiendauer). Die *Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation oder Tod* über die Gesamtstudiendauer war statistisch signifikant zum Vorteil von Nintedanib mit einem HR von 0,67 ([95%-KI]: [0,46; 0,98]; p=0,0387). Dies entspricht einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Reduktion des Risikos einer ersten akuten Exazerbation oder Tod um 33%.

Für den Endpunkt nicht-elektive Hospitalisierung, erfasst als *Zeit bis zur ersten nicht-elektiven Hospitalisierung oder Tod*, zeigte sich kein statistisch signifikantes Ergebnis. Jedoch war die Rate an Patienten mit nicht-elektiver Hospitalisierung oder Tod insbesondere über die Gesamtstudiendauer unter Nintedanib jeweils niedriger als unter der zVT.

Die Messung der symptomatischen Beeinträchtigung, erfasst anhand des *Living with Pulmonary Fibrosis* (L-PF) Fragebogens, zeigte eine deutliche Verbesserung der patientenberichteten atemungsbezogenen Symptomatik gegenüber der zVT. Für die Analyse der stetigen Endpunkte *Veränderung des L-PF-Gesamtscores*, *Veränderung des L-PF-Symptom-Gesamtscores* und *Veränderung des L-PF-Impact-Scores* ergab sich jeweils ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Nintedanib, das in seiner klinischen Relevanz (Hedges' g) jedoch nicht gesichert ist. Für den *L-PF-Dyspnoe-Score* sowie den *L-PF-Husten-Score* zeigte sich ebenfalls jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil in der Analyse der stetigen Endpunkte. Hierbei waren die Anteile an Patienten, für die zu Woche 52 *keine klinisch relevante Verschlechterung des L-PF-Dyspnoe-Scores um >5 Punkte* bzw. *des L-PF-Husten-Scores um >0,5 Punkte* vorlag, im Nintedanib-Arm jeweils signifikant höher als im Vergleichsarm.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Gesundheitszustand

Die chronische PF-ILD führt mit zunehmender Dauer zu erheblichen Einschränkungen in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität betroffener Patienten. Daher besteht ein wichtiges Therapieziel in der Erhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Krankheitsverlauf. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität und der Gesundheitszustand der Patienten wurde in der INBUILD Studie mithilfe der Fragebögen *King's Brief Interstitial Lung Disease Questionnaire* (K-BILD), *Pulmonary Fibrosis Impact on Quality of Life Scale* (PF-IQOLS) und *European Quality of Life-5 Dimensions-5 Level* (EQ-5D-5L) erhoben.

Der Anteil an Patienten, für die zu Woche 52 eine *klinisch relevante Verbesserung des K-BILD-Gesamtscores um $\geq 0,7$ Punkte* vorlag, war im Nintedanib-Arm signifikant höher als in der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Kontrollgruppe. Zudem zeigte sich für den Endpunkt *Veränderung des PF-IQOLS-Summenscores* eine statistisch signifikante Verbesserung unter Nintedanib gegenüber der zVT, welche in seiner klinischen Relevanz (Hedges' g) jedoch nicht gesichert ist. Diese Vorteile werden weiter unterstützt durch das Ergebnis zum allgemeinen Gesundheitszustand, gemessen anhand des EQ-5D-VAS, welcher einen konsistenten Trend hinsichtlich eines besseren Gesundheitszustands zugunsten einer Behandlung mit Nintedanib im Vergleich zur zVT zeigt.

Unerwünschte Ereignisse

Für den Endpunkt *Gesamtrate SUE* über die Gesamtstudiendauer war kein statistisch signifikanter Unterschied zu verzeichnen (RR [95%-KI]: 0,89 [0,76; 1,05]; p=0,174). Tendenziell war der Anteil an Patienten mit mindestens einem SUE in der Kontrollgruppe höher als im Nintedanib-Arm. Für die Endpunkte *Gesamtrate UE* sowie *Gesamtrate UE, die zum Therapieabbruch führten*, ergab sich über die Gesamtstudiendauer ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Nintedanib (RR [95%-KI]: 1,06 [1,02; 1,09]; p=0,001 bzw. RR [95%-KI]: 1,52 [1,09; 2,11]; p=0,013). Im Nintedanib-Arm waren gastrointestinale UE, insbesondere Diarrhö, der häufigste Grund für einen Therapieabbruch. Im Vergleichsarm waren *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums*, insbesondere *Interstitielle Lungenerkrankung*, der häufigste Grund für einen Therapieabbruch.

Unter den 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 auftraten, ergaben sich statistisch signifikante Nachteile für Nintedanib im gastrointestinalen und metabolischen System für die SOC *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*, die SOC *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen*, das Safety Topic *Gewichtsabnahme* sowie im hepatobiliären bzw. Leberwerte-System für das Safety Topic *Leberfunktionsstörungen*. Diese UE entsprechen hinsichtlich der Art und Häufigkeit überwiegend dem bekannten Nebenwirkungsprofil von Nintedanib. Die überwiegende Mehrzahl der Diarrhö UE weist einen CTCAE-Grad <3 (nicht-schwere Diarrhö) auf und etwa 90% der Patienten mit Diarrhö setzten die Behandlung mit Nintedanib fort, woraus abzuleiten ist, dass sich das UE Diarrhö bei den meisten Patienten des Nintedanib-Arms entsprechend den Empfehlungen des Prüfplans gut kontrollieren ließ.

Statistisch signifikante Vorteile für Nintedanib ergaben sich für die SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* sowie für das Safety Topic *Infektion der unteren Atemwege*. Die in der SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* erhöhte Rate des PT *Interstitielle Lungenerkrankung* in der Kontrollgruppe im Vergleich zum Nintedanib-Arm weist auf einen positiven Behandlungseffekt von Nintedanib hin.

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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Andere chronische progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankungen (PF-ILD)	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. PF-ILD: Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease (Progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankung)		

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 die randomisierte kontrollierte klinische Studie INBUILD 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 INBUILD Studie beinhaltet einen direkten Vergleich gegenüber der zVT Best Supportive Care (BSC) und weist auf Studienebene (externe Validität) ein niedriges Verzerrungspotenzial auf. Die vorhandene Evidenz ist daher methodisch geeignet, Hinweise für einen Zusatznutzen abzuleiten.

Ein Zusatznutzen mit beträchtlichem Ausmaß wird nach der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) dann ausgewiesen, wenn eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 erreicht wird, insbesondere eine Abschwächung schwerwiegender Symptome, eine moderate Verlängerung der Lebensdauer, eine für die Patienten spürbare Linderung der Erkrankung, eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen oder eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen. In der Gesamtschau weist Nintedanib gegenüber der zVT BSC in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität Vorteile auf.

In der Kategorie Mortalität zeigt sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil im Endpunkt FVC als valides Surrogat für eine Reduktion des Mortalitätsrisikos. Zudem ergibt sich im Endpunkt *Zeit bis zum Tod, unabhängig von der Ursache* ein numerischer Vorteil, welcher konsistent ist mit allen vier RCT im Anwendungsgebiet der IPF, dem Archetyp der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

chronischen PF-ILD (TOMORROW 150 mg-Arm, INPULSIS 1, INPULSIS 2, 1199.187). Der Mortalitätsvorteil spiegelt sich außerdem im statistisch signifikanten Vorteil im Mortalitäts-assoziierten Endpunkt *Zeit bis zur ersten akute Exazerbation oder Tod* wider. Hieraus ergibt sich für Kategorie Mortalität ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

In der Kategorie Morbidität zeigt sich für Patienten mit chronischer PF-ILD anhand des statistisch signifikanten Vorteils in der *Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation oder Tod* eine klinisch relevante Vermeidung schwerwiegender und akut lebensbedrohlicher Symptomatik. Darüber hinaus ergeben sich anhand des Endpunkts L-PF konsistente und statistisch signifikante Verbesserungen der patientenberichteten atmungsbezogenen Symptomatik wie Husten und Atemnot. Folglich wird für die Kategorie Morbidität ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen abgeleitet.

Die Vorteile zugunsten einer Nintedanib-Behandlung hinsichtlich gesundheitsbezogener Lebensqualität zeigen sich anhand des statistisch signifikanten Vorteils im Endpunkt zur *klinisch relevanten Verbesserung des K-BILD-Gesamtscores um $\geq 0,7$ Punkte*, gestützt durch die Ergebnisse zum PF-IQOLS und EQ-5D-VAS, was insgesamt als ein Hinweis für einen geringen Zusatznutzen eingestuft wird.

Den Vorteilen von Nintedanib stehen Nachteile in der Kategorie Nebenwirkungen gegenüber. Hier ergeben sich Nachteile für Nintedanib insbesondere für gastrointestinale Ereignisse, die auch zu einer erhöhten Therapie-Abbruchrate führten und auf einen geringeren Nutzen für Nintedanib gegenüber der zVT hinweisen. Insgesamt entsprechen die in der INBUILD Studie beobachteten unerwünschten Ereignisse dem bekannten Nebenwirkungsprofil von Nintedanib.

In der Gesamtschau der dargestellten Ergebnisse und unter Berücksichtigung der Aussagekraft der vorgelegten Nachweise ergibt sich für Nintedanib zur Behandlung von Patienten im neuen Anwendungsgebiet der anderen chronischen PF-ILD ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**. Dieser begründet sich durch eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte, bedeutsame Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer Verlängerung des Überlebens, einer Verbesserung schwerwiegender Symptome sowie einer geringeren krankheitsbedingten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei einem im Allgemeinen guten Verträglichkeitsprofil. Der therapierelevante Nutzen überwiegt die Nachteile, die sich aufgrund der gastrointestinalen Nebenwirkungen ergeben.

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 für die Behandlung mit Nintedanib in der vorliegenden Nutzenbewertung umfasst gemäß neuem Anwendungsgebiet Patienten mit anderen chronischen PF-ILD. Ausgenommen sind Patienten mit IPF, dem Archetyp der chronischen PF-ILD, für deren Behandlung Nintedanib bereits zugelassen ist und der Zusatznutzen mit dem Beschluss vom 17.10.2019 durch den G-BA bewertet wurde.

Bei der chronischen PF-ILD handelt es sich um eine rasch fortschreitende Ausprägung einer ILD, die sich trotz patientenindividueller Behandlung der ILD mit in der klinischen Praxis eingesetzten Therapien manifestiert und die durch eine zunehmende Fibrosierung in der hochauflösenden Computertomografie (high-resolution computed tomography, HRCT), einen schnell fortschreitenden Verlust der Lungenvolumenkapazität (FVC), eine Verschlechterung der respiratorischen Symptomatik und der Lebensqualität sowie erhöhte Mortalität charakterisiert ist. Dieser Phänotyp prägt sich archetypisch bei der IPF aus, welche regelhaft einen progredienten Verlauf nimmt und mit einer hohen Mortalität assoziiert ist.

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 chronische PF-ILD ist eine fortschreitende, unheilbare Erkrankung, die bei der Mehrheit der Patienten innerhalb weniger Jahre zum Tod führen kann. Für die IPF, die den archetypischen Vertreter der chronischen PF-ILD darstellt, wird von einer 5-Jahres-Überlebensrate von 20% bis 40% ausgegangen.

Der Verlust an Lungenvolumen aufgrund des fibrotischen Umbaus der Lunge ist irreversibel und schreitet bei Patienten mit chronischer PF-ILD unaufhaltsam fort. Dadurch kommt es zu einer hohen Krankheitslast, die durch die krankheitstypischen Komplikationen und

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Symptomatik, insbesondere durch akute Exazerbationen, Dyspnoe und Husten, charakterisiert ist. Akute Exazerbationen haben einen maßgeblichen Einfluss auf die Progredienz der Erkrankung. Diese schwerwiegenden Ereignisse bedeuten eine weitere Verschlechterung des ohnehin schon eingeschränkten Gesundheitszustands der Patienten und sind mit einer hohen Sterblichkeit assoziiert.

Die chronische PF-ILD führt zu erheblichen Einschränkungen in der Lebensqualität betroffener Patienten. Symptome wie z. B. Belastungsdyspnoe, Husten sowie verminderte Leistungsfähigkeit beeinträchtigen die gesundheitsbezogene Lebensqualität und sind mit Einschränkungen der körperlichen Funktionsfähigkeit assoziiert.

Außerhalb der IPF, für deren Behandlung Nintedanib und Pirfenidon zugelassen sind, gibt es für Patienten mit anderen chronischen PF-ILD keine zugelassene Therapie. Vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung ergibt sich hieraus der dringende Bedarf für wirksame und sichere Therapieoptionen zur Behandlung von Patienten mit anderen chronischen PF-ILD.

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	Andere chronische progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankungen (PF-ILD)	4.457 - 11.416
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. PF-ILD: Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease (Progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankung)		

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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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	Andere chronische progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankungen (PF-ILD)	Andere chronische progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankungen (PF-ILD)	beträchtlich	4.457 - 11.416
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. PF-ILD: Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease (Progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankung)				

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	Andere chronische progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankungen (PF-ILD)	2x täglich 150 mg: 38.694,39 € 2x täglich 100 mg: 31.551,59 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. PF-ILD: Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease (Progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankung)		

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	Andere chronische progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankungen (PF-ILD)	BSC	Andere chronische progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankungen (PF-ILD)	Patientenindividuelle Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. BSC: Best Supportive Care; PF-ILD: Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease (Progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankung)				

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 Therapiemaßnahmen (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 x 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 Corticosteroiden 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.