

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Nintedanib (Vargatef<sup>®</sup>)*

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 19.12.2014

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Tabellenverzeichnis des pharmazeutischen Unternehmers</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	18
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	21
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	24

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	7
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	10
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	10
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
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).....	20
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	21
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	21
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	22
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23

## **Tabellenverzeichnis des pharmazeutischen Unternehmers**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-A: Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen.....	15

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ALK	Anaplastic Lymphoma Kinase
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AP	Alkalische Phosphatase
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BI	Boehringer Ingelheim
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DCR	Disease Control Rate (Krankheitskontrollrate)
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittelbehörde)
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
FGF	Fibroblast Growth Factor
FGFR	Fibroblast Growth Factor Receptor
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Health Related Quality of Life (gesundheitsbezogene Lebensqualität)
INR	International Normalized Ratio
KI	Konfidenzintervall
NSCLC	Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)
ORR	Objective Response Rate (objektive Ansprechrate)
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PDGF	Platelet Derived Growth Factor
PDGFR	Platelet Derived Growth Factor Receptor
PFS	Progression Free Survival (progressionsfreies Überleben)
P-gp	P-glycoprotein (P-Glykoprotein)
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire Core-30
QLQ-LC13	Quality of Life Questionnaire Lung Cancer-13
QTc	Frequenzkorrigierte QT-Zeit

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RR	Relatives Risiko
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
UE	Unerwünschtes Ereignis
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VEGFR	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor
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 1-3) 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

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

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

<b>Name:</b>	Dr. Matthias Pfannkuche
<b>Position:</b>	Leiter Marktzugang und Gesundheitsökonomie
<b>Adresse:</b>	Binger Straße 173 55216 Ingelheim am Rhein Deutschland
<b>Telefon:</b>	06132 / 77-8453
<b>Fax:</b>	06132 / 77-6600
<b>E-Mail:</b>	matthias.pfannkuche@boehringer-ingelheim.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Boehringer Ingelheim International GmbH
<b>Anschrift:</b>	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 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)*

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Nintedanib</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>Vargatef<sup>®</sup></b>
<b>ATC-Code:</b>	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 (Vargatef<sup>®</sup>) ist ein Tyrosinkinase-Inhibitor, der durch eine spezifische Blockade der Rezeptor-Tyrosinkinasen VEGFR (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor), PDGFR (Platelet Derived Growth Factor Receptor) und FGFR (Fibroblast Growth Factor Receptor) eine dreifach zielgerichtete Angiogenese-Blockade ermöglicht (Triple-Angiokinase-Inhibitor).<sup>1</sup>

Die Angiogenese (Neubildung von Blutgefäßen aus einem bestehenden Gefäßsystem) ist von zentraler Bedeutung für das Wachstum und die Ausbreitung solider Tumore. Tumore ab einer bestimmten Größe sind in der Lage, durch Sekretion von Wachstumsfaktoren eine eigene Gefäßversorgung zu bilden. Jedes Blutgefäß besteht mindestens aus einer einlagigen Schicht von Endothelzellen, dem Endothel. Das Endothel wird von der Basalmembran umgeben und unter anderem von Perizyten und glatten Muskelzellen umhüllt, die für die Stabilität der Blutgefäße sorgen.

Der Wachstumsfaktor VEGF nimmt bei der komplex regulierten Angiogenese eine Schlüsselfunktion ein und aktiviert Endothelzellen über Bindung an den VEGFR. FGF kann über die Bindung an den FGFR ebenfalls die Proliferation von Endothelzellen aber auch

---

<sup>1</sup> Präklinische Daten belegen, dass Nintedanib die Tyrosinkinase-Aktivität von VEGFR 1 - 3, PDGFR  $\alpha$  und  $\beta$  sowie FGFR 1 - 3 effektiv inhibiert.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

glatten Muskelzellen anregen. Aktivierte Endothelzellen produzieren wiederum PDGF, dessen Rezeptor PDGFR hauptsächlich von Perizyten und glatten Muskelzellen exprimiert wird.

Als anti-angiogener Wirkstoff unterscheidet sich Nintedanib von allen anderen im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffen, indem er die Neubildung von Blutgefäßen im Tumor hemmt. Die dreifach zielgerichtete Blockade von VEGFR, PDGFR und FGFR ermöglicht eine Hemmung der Tumor-Angiogenese über verschiedene, alternative Signalwege.

### 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 1-5 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 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
Nintedanib (Vargatef <sup>®</sup> ) wird angewendet in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinien-Chemotherapie.	21.11.2014	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 1-6 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 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
kein weiteres Anwendungsgebiet	

#### 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 1-7 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 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Nintedanib (Vargatef <sup>®</sup> ) ist zugelassen in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem NSCLC mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinien-Chemotherapie	Chemotherapie mit Docetaxel

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
b: Zu diesem Vergleich liegt eine randomisierte, kontrollierte, doppel-blinde Phase-III-Studie vor (LUME-Lung 1; Evidenzstufe 1b)

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

Am 19.02.2014 fand ein Beratungsgespräch beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zu Nintedanib (Vargatef<sup>®</sup>) (Beratungsanforderung 2013-B-119) statt. Darüber hinaus erfolgte mit Schreiben des G-BA vom 14.11.2014 eine Ergänzung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT).

Demnach wurden vom G-BA für Nintedanib in Kombination mit Docetaxel für die Anwendung bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinien-Chemotherapie folgende Alternativen festgelegt:

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- eine Chemotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed (Alimta<sup>®</sup>)

oder

- Gefitinib (Iressa<sup>®</sup>) oder Erlotinib (Tarceva<sup>®</sup>) (nur für Patienten mit aktivierenden EGFR [Epidermal Growth Factor Receptor]-Mutationen)

oder

- Crizotinib (Xalkori<sup>®</sup>) (nur für Patienten mit aktivierenden ALK [Anaplastic Lymphoma Kinase]-Mutationen).

Aufgrund des Anwendungsgebiets, wonach Nintedanib in Kombination mit dem chemotherapeutischen Wirkstoff Docetaxel angewendet wird, wurde für den Vergleich gegen die ZVT davon ausgegangen, dass die Patienten hinsichtlich ihres Allgemeinzustandes grundsätzlich für eine weitere Chemotherapie infrage kommen müssen. Zudem wurde für das vorliegende Anwendungsgebiet davon ausgegangen, dass die Patienten nach der Erstlinien-Chemotherapie noch keine weitere systemische Therapie erhalten haben und daher eine Zweitlinien-Therapie angezeigt ist.

Die Geschäftsstelle des G-BA wies Boehringer Ingelheim (BI) darauf hin, dass der pharmazeutische Unternehmer (pU) den Nachweis des Zusatznutzens im Dossier gegen eine oder mehrere der genannten Vergleichstherapien (Docetaxel oder Pemetrexed bzw. Docetaxel, Pemetrexed, Gefitinib oder Erlotinib für Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen bzw. Docetaxel, Pemetrexed oder Crizotinib für Patienten mit aktivierenden ALK-Mutationen) darlegen kann.

BI folgt den Empfehlungen des G-BA und führt den Nachweis des medizinischen Zusatznutzens gegen Docetaxel, da hierzu eine vergleichende Phase-III-Studie (LUME-Lung 1) vorliegt.

## 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)*

Der medizinische Nutzen und die Sicherheit von Nintedanib in Kombination mit Docetaxel wurden in einer randomisierten, kontrollierten, doppel-blinden Phase-III-Studie (LUME-Lung 1) für Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC der Tumorphistologie Adenokarzinom nach Erstlinien-Chemotherapie belegt und durch die EMA bestätigt.

Nachfolgend wird der medizinische Zusatznutzen von Nintedanib zusammenfassend für die patientenrelevanten Endpunkte dargestellt.

### ***Mortalität***

#### *Gesamtüberleben (OS)*

Das OS (wichtigster sekundärer Endpunkt) unter Nintedanib+Docetaxel war statistisch signifikant länger als unter Placebo+Docetaxel. Unter Nintedanib+Docetaxel verringerte sich das Sterberisiko um 17% (Hazard Ratio [HR] [95%-Konfidenzintervall (KI)]: 0,83 [0,70; 0,99]). Dies entsprach einer Verlängerung des medianen OS um 2,3 Monate von 10,3 auf 12,6 Monate.

### ***Morbidität***

#### *Progressionsfreies Überleben (PFS)*

Das PFS (primärer Endpunkt) unter Nintedanib+Docetaxel war statistisch signifikant länger als unter Placebo+Docetaxel. Unter Nintedanib+Docetaxel verringerte sich das Progressionsrisiko um 16% (HR [95%-KI]: 0,84 [0,71; 1,00]). Dies entsprach einer Verlängerung des medianen PFS um 1,4 Monate von 2,8 auf 4,2 Monate.

#### *Krankheitskontrollrate (DCR) und Objektive Ansprechrage (ORR)*

Die DCR war unter der Kombinationstherapie Nintedanib+Docetaxel statistisch signifikant höher als unter der Placebo+Docetaxel-Therapie (60,2% vs. 44,0%, Relatives Risiko (RR) [95%-KI]: 1,37 [1,18; 1,59]). Hinsichtlich der ORR lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen vor.

### *Symptomatik*

Die Symptomatik wurde anhand der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 erhoben. Bei Schmerzen, Diarrhö sowie Übelkeit und Erbrechen lagen statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor (siehe Tabelle 1-A).

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

Die HRQoL wurde anhand der Patientenfragebögen EORTC QLQ-C30 und EQ-5D erhoben. Statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Nintedanib+Docetaxel zeigten sich im EORTC QLQ-C30 bei der Betrachtung der klinisch relevanten Verbesserung des globalen Gesundheitsstatus sowie der kognitiven Funktion. Für alle anderen Skalen des EORTC QLQ-C30 sowie den EQ-5D wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede nachgewiesen (siehe Tabelle 1-A).

### ***Nebenwirkungen***

Im Rahmen dieser Nutzenbewertung wurden die unerwünschten Ereignisse (UE), die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE), die UE vom CTCAE-Grad  $\geq 3$  sowie die Therapieabbrüche aufgrund UE berücksichtigt. Zusätzlich wurden jeweils die Nebenwirkungen einzeln betrachtet, welche UE mit einem CTCAE-Grad  $\geq 3$  umfassen, die in  $\geq 5\%$  der Patienten eines Behandlungsarms auftraten. Insgesamt unterschieden sich die Zeiten bis zum ersten Auftreten der patientenrelevanten Nebenwirkungen der mit Nintedanib+Docetaxel behandelten Patienten statistisch nicht signifikant von denen der mit Placebo+Docetaxel behandelten Patienten.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-A: Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen

<b>Endpunkt</b>	<b>Effektschätzer [95%-KI] / Nintedanib+Docetaxel vs. Placebo+Docetaxel / p-Wert</b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit</b>
<b>Mortalität</b>		
Gesamtüberleben (OS)	HR: 0,83 [0,70; 0,99]; p=0,0359	<b>Beträchtlicher Zusatznutzen;</b> Wahrscheinlichkeit: <b>Hinweis</b>
<b>Morbidität</b>		
Progressionsfreies Überleben (PFS)	HR: 0,84 [0,71; 1,00]; p=0,0485	<b>Geringer Zusatznutzen;</b> Wahrscheinlichkeit: <b>Hinweis</b>
Krankheitskontrollrate (DCR)	RR: 1,37 [1,18; 1,59]; p<0,0001	<b>Beträchtlicher Zusatznutzen;</b> Wahrscheinlichkeit: <b>Hinweis</b>
<b>Symptomatik (schwerwiegend)</b>		
Schmerzen (allgemein), Symptomverbesserung (EORTC QLQ-C30)	RR: 1,56 [1,13; 2,14]; p=0,005	<b>Beträchtlicher Zusatznutzen;</b> Wahrscheinlichkeit: <b>Hinweis</b>
Schmerzen (Arm/Schulter), Zeit bis zur Verschlechterung (EORTC QLQ-LC13)	HR: 0,80 [0,63; 1,00]; p=0,0456	<b>Geringer Zusatznutzen;</b> Wahrscheinlichkeit: <b>Hinweis</b>
<b>Symptomatik (weitere)</b>		
Diarrhö, Zeit bis zur Verschlechterung (EORTC QLQ-C30)	HR: 1,90 [1,54; 2,34]; p<0,0001	<b>Nachteil;</b> Wahrscheinlichkeit: <b>Hinweis</b>
Übelkeit und Erbrechen, Zeit bis zur Verschlechterung (EORTC QLQ-C30)	HR: 1,23 [1,00; 1,50]; p=0,0467	<b>Nachteil;</b> Wahrscheinlichkeit: <b>Hinweis</b>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL)</b>		
Globaler Gesundheitsstatus, Verbesserung (EORTC QLQ-C30)	RR: 1,56 [1,05; 2,33]; p=0,026	<b>Beträchtlicher Zusatznutzen;</b> Wahrscheinlichkeit: <b>Hinweis</b>
Kognitive Funktion, Verbesserung (EORTC QLQ-C30)	RR: 1,64 [1,12; 2,41]; p=0,009	<b>Beträchtlicher Zusatznutzen;</b> Wahrscheinlichkeit: <b>Hinweis</b>
Ein HR <1 bzw. ein RR >1 zeigt einen Behandlungseffekt zugunsten der Nintedanib+Docetaxel-Therapie an.		

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Nintedanib (Vargatef <sup>®</sup> ) in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem NSCLC mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinien-Chemotherapie	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)

Mit der Phase-III-Studie LUME-Lung 1 liegt eine RCT mit niedrigem Verzerrungspotential auf Studienebene vor, welche der höchsten Evidenzstufe zuzuordnen ist.

Auf Basis dieser zulassungsrelevanten Phase-III-Studie lassen sich Hinweise auf einen Zusatznutzen ableiten, da die patientenrelevanten Endpunkte ein niedriges Verzerrungspotential aufweisen. Die Ergebnissicherheit und das Ausmaß des Zusatznutzens werden in Tabelle 1-A dargestellt.

Ein Zusatznutzen mit beträchtlichem Ausmaß wird nach AM-NutzenV dann ausgewiesen, wenn eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 erreicht wird, insbesondere eine Abschwächung schwerwiegender Symptome, eine moderate Verlängerung der Lebensdauer, eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung,

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen oder eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen.

**Fazit**

Die Behandlung mit Nintedanib+Docetaxel stellt für Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen, metastasierten oder lokal rezidivierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) der Tumorhistologie Adenokarzinom nach Erstlinien-Chemotherapie eine wirksame und im Allgemeinen gut verträgliche Therapieoption dar.

Mit einer Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens um 2,3 Monate auf 12,6 Monate ist mit Nintedanib (Vargatef<sup>®</sup>) in Kombination mit Docetaxel als Therapieoption für Adenokarzinom-Patienten ein relevanter Fortschritt in der Zweitlinien-Therapie des fortgeschrittenen NSCLC erreicht worden. Die Daten der LUME-Lung 1 Studie konnten erstmals seit fast 10 Jahren einen signifikanten Überlebensvorteil im vorliegenden Anwendungsgebiet zeigen.

Aus dieser klinisch relevanten Verlängerung des Gesamtüberlebens, der Verbesserung der aus Patientensicht wichtigen Endpunkte PFS, DCR und Lebensqualität bei gut kontrollierbaren Nebenwirkungen resultiert nach der oben dargestellten Anforderung der AM-NutzenV ein **beträchtlicher Zusatznutzen** für Nintedanib.

## **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)*

Lungenkrebs gehört sowohl welt- als auch deutschlandweit zu den häufigsten Krebserkrankungen und verursacht die meisten krebsbedingten Todesfälle. Lungenkrebs ist nur selten heilbar.

Nach Angaben des RKI erkranken in Deutschland jedes Jahr mehr als 50.000 Menschen an Lungenkrebs. Bei etwa 80% der Lungenkrebsfälle handelt es sich um NSCLC. Die meisten Patienten werden erst in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert. Die Prognose dieser Patienten ist sehr schlecht und eine jährliche Früherkennungsuntersuchung gibt es bislang nicht.

Nintedanib ist zugelassen in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem NSCLC mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinien-Chemotherapie.

Für die bisher in diesem Anwendungsgebiet zugelassenen Therapieoptionen liegt das mediane Gesamtüberleben nach Beginn einer Zweitlinien-Therapie im Maximum bei ca. 9 Monaten. In der Versorgung besteht daher ein hoher Bedarf an neuen Therapieoptionen mit Zusatznutzen.

Der Anteil an Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC in der Zweitlinie beträgt – basierend auf aktuellen Daten aus Deutschland – etwa 25-30%. Davon weisen etwa 60-65% der Patienten ein Adenokarzinom auf.

---

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)*

Für Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC besteht insbesondere in der Zweitlinie weiterhin ein hoher medizinischer Bedarf an verbesserten Therapieoptionen. Trotz verfügbarer Behandlungsoptionen für Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet von Nintedanib und trotz erreichter Verbesserungen, bleibt insgesamt die Prognose mit Blick auf die mediane progressionsfreie Überlebenszeit und die mediane Überlebenszeit beschränkt.

Nintedanib wurde mit dem Ziel entwickelt, eine dreifach zielgerichtete Blockade wichtiger Rezeptor-Tyrosinkinasen der Angiogenese zu ermöglichen und dadurch mehrere Signalwege der Angiogenese zu inhibieren. Bis zur Zulassung von Nintedanib war in Deutschland noch kein Angiogenese-Inhibitor für die Zweitlinien-Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC zugelassen.

In der LUME-Lung 1 Studie (siehe 1.5 und 1.6) konnte für Nintedanib in Kombination mit Docetaxel für die Patientengruppe der Adenokarzinom-Patienten über das signifikant verlängerte PFS (medianes PFS 4,2 versus 2,8 Monate; HR [95%-KI]: 0,84 [0,71; 1,00];  $p=0,0485$ ) hinaus ein signifikant verlängertes OS gezeigt werden (medianes OS 12,6 Monate versus 10,3 Monate; HR [95%-KI]: 0,83 [0,70; 0,99];  $p=0,0359$ ).

Mit einer Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens um 2,3 Monate auf 12,6 Monate ist mit Nintedanib in Kombination mit Docetaxel als Therapieoption für Adenokarzinom-Patienten ein relevanter Fortschritt in der Zweitlinien-Therapie des fortgeschrittenen NSCLC erreicht worden. Die Daten der LUME-Lung 1 Studie konnten erstmals seit fast 10 Jahren einen signifikanten Überlebensvorteil im vorliegenden Anwendungsgebiet zeigen.

Insgesamt stellt Nintedanib in Kombination mit Docetaxel eine wirksame und sichere Behandlungsoption für NSCLC-Patienten mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinien-Chemotherapie dar. Die Nebenwirkungen von Nintedanib in Kombination mit Docetaxel waren gut kontrollierbar.

*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)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Nintedanib (Vargatef <sup>®</sup> ) in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem NSCLC mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinien-Chemotherapie	6.592 - 15.148

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

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 <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Nintedanib (Vargatef <sup>®</sup> ) in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem NSCLC mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinien-Chemotherapie	Patienten innerhalb der Zulassung	Beträchtlich	6.592 - 15.148

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 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 für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung		
A	Nintedanib (Vargatef <sup>®</sup> ) in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem NSCLC der Tumorhistologie Adenokarzinom nach Erstlinien-Chemotherapie	38.430,20€	253.331.878,40 € - 582.140.669,60 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.			

*Geben Sie in Tabelle 1-12 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-11.*

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
253.331.878,40 € - 582.140.669,60 €

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Nintedanib (Vargatef <sup>®</sup> ) in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem NSCLC mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinien-Chemotherapie	Patienten innerhalb der Zulassung	38.430,20€	253.331.878,40 € - 582.140.669,60 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-13.

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
253.331.878,40 € - 582.140.669,60 €

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV 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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patienten-gruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
A	Nintedanib (Vargatef <sup>®</sup> ) in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem NSCLC mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinien-Chemotherapie	Docetaxel	Alle Patienten, die innerhalb der Zulassung von Nintedanib behandelt werden	25.233,83 €	166.341.407,36 € - 382.242.056,84 €
		Pemetrexed (Alimta <sup>®</sup> )	Alle Patienten, die innerhalb der Zulassung von Nintedanib behandelt werden	72.883,09 € - 72.948,79 €	480.445.329,28 € - 1.105.028.270,92 €
		Erlotinib (Tarceva <sup>®</sup> )	Nur ZVT für Patienten mit nachgewiesener EGFR-Mutation	32.408,82 €	1.296.352,80 € - 5.509.499,40 €
		Gefitinib (Iressa <sup>®</sup> )	Nur ZVT für Patienten mit nachgewiesener EGFR-Mutation	39.695,21 €	1.587.808,40 € - 6.748.185,70 €
		Crizotinib (Xalkori <sup>®</sup> )	Nur ZVT für Patienten mit nachgewiesener ALK-Mutation	74.046,31 €	10.366.483,40 €
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 mit Nintedanib muss von einem Arzt begonnen und überwacht werden, der Erfahrung mit onkologischen Therapien besitzt.

Die empfohlene Dosis beträgt 200 mg zweimal täglich, die im Abstand von ca. 12 Stunden an den Tagen 2 bis 21 eines 21-tägigen Standardbehandlungszyklus mit Docetaxel eingenommen wird.

Nintedanib Kapseln sind oral anzuwenden, vorzugsweise zu einer Mahlzeit, und müssen 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 400 mg sollte nicht überschritten werden. Am Tag der Docetaxel-Anwendung darf keine Einnahme erfolgen. Patienten können die Therapie mit Nintedanib nach Absetzen von Docetaxel fortsetzen, solange ein klinischer Nutzen beobachtet wird oder bis eine inakzeptable Toxizität auftritt.

Als erste Maßnahme bei Nebenwirkungen sollte die Behandlung mit Nintedanib vorübergehend unterbrochen werden, bis die spezifische Nebenwirkung auf ein Niveau zurückgegangen ist, das eine Fortsetzung der Therapie ermöglicht. Die Behandlung kann mit einer reduzierten Dosis wieder aufgenommen werden. Eine Dosisanpassung in Schritten von 100 mg pro Tag wird empfohlen. Falls ein Patient 100 mg zweimal täglich nicht verträgt, sollte die Behandlung mit Nintedanib dauerhaft abgesetzt werden.

Eine Unterbrechung und Dosisreduktion oder das Absetzen der Therapie mit Nintedanib kann bei Auftreten von Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen und sonstigen nicht-hämatologischen oder hämatologischen Nebenwirkungen sowie bei AST- und/oder ALT- und Bilirubinerhöhungen erforderlich sein. Eine Behandlungsunterbrechung sollte bei Patienten in Betracht gezogen werden, die Anzeichen oder Symptome einer akuten myokardialen Ischämie entwickeln. Bei gastrointestinaler Perforation oder lebensbedrohlichen venösen thromboembolischen Reaktionen sollte Nintedanib abgesetzt werden.

Generell sollten alle Patienten engmaschig auf thromboembolische Ereignisse überwacht werden. Bei begleitender Antikoagulationstherapie wird eine regelmäßige Kontrolle auf

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Veränderungen der Prothrombinzeit, der International Normalized Ratio (INR) und auf Blutungen angeraten. Eine engmaschige Überwachung wird zudem bei stabilen Hirnmetastasen, Patienten mit mehreren Risikofaktoren für die Entwicklung von Leberenzym erhöhungen, Patienten mit einem Gewicht <50 kg sowie bei gleichzeitiger Einnahme von starken P-gp-Inhibitoren empfohlen.

Vorsicht ist geboten bei Patienten mit einem höheren kardiovaskulären Risiko, einschließlich bekannter koronarer Herzkrankheit, bei Patienten, bei denen eine QTc-Verlängerung auftreten könnte, bei vorangegangenen Bauchoperationen oder einer kürzlich eingetretenen Perforation eines Hohlorgans, bei Wundheilungsprozessen sowie bei der gleichzeitigen Gabe von starken P-gp-Induktoren.

Das Blutbild sollte während der Therapie, insbesondere während der Kombinationstherapie mit Docetaxel, überwacht werden. Vor Beginn der Kombinationstherapie sollten Transaminasen, AP und Bilirubin untersucht und die Werte, wenn klinisch indiziert oder periodisch, überwacht werden.

Nicht empfohlen wird die Therapie bei mittelschwerer und schwerer Leberfunktionsstörung, bei aktiven Hirnmetastasen, bei kurz zuvor aufgetretener Lungenblutung sowie bei Patienten mit zentral gelegenen Tumoren mit radiographischem Nachweis einer lokalen Invasion der großen Blutgefäße oder dem radiographischen Nachweis von Tumorkavitation oder -nekrose.

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

Während einer Schwangerschaft darf Nintedanib nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist. Das Stillen soll während der Therapie unterbrochen werden.

Ausführlichere Informationen sind der vollständigen, aktuellen und verbindlichen Fachinformation zu entnehmen.

Für die wichtigsten ermittelten Sicherheitsbedenken bei der Anwendung von Nintedanib sieht der RMP Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung sowie eine Kennzeichnung in den entsprechenden Abschnitten der Fachinformation vor.