

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

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

*Nintedanib (Ofev®)*

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG

## **Modul 1**

*Idiopathische Lungenfibrose*

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 12.03.2015

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>6</b>
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 .....	11
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	17
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	19
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	22

## 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 .....	9
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	9
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	13
Tabelle 1-9: Endpunkt-basierter Zusatznutzen von Nintedanib.....	14
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	19
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	19
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	20
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21

## Abbildungsverzeichnis

Seite

**Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.**

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ALKP	Alkalische Phosphatase
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch
ATP	Adenosin-Triphosphat
ATS	American Thoracic Society
CASA-Q	Cough and Sputum Assessment Questionnaire
EG	Europäische Gemeinschaft
EQ-5D	EuroQol 5-Dimensional Quality of Life Questionnaire
ERS	European Respiratory Society
EU	Europäische Union
FGFR	Fibroblast Growth Factor Receptor
Flt-3	Fms-like Tyrosine-Protein Kinase
FVC	Forced Vital Capacity (Forcierte Vitalkapazität)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
IPF	Idiopathic Pulmonary Fibrosis (Idiopathische Lungenfibrose)
KI	Konfidenzintervall
Lck	Lymphocyte-Specific Tyrosine-Protein Kinase
Lyn	Tyrosine-Protein Kinase Lyn
MWD	Mittelwertdifferenz
OR	Odds Ratio
PDGFR	Platelet-Derived Growth Factor Receptor
PGI-C	Patient's Global Impression of Change
QTc	Frequenzkorrigierte QT-Zeit
RMP	Risk Management Plan (Risiko-Minimierungsplan)
RTK	Rezeptor-Tyrosinkinase
SGRQ	St. George's Respiratory Questionnaire
SGRQ-I	St. George's Respiratory Questionnaire IPF-specific version

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

SOBQ	Shortness of Breath Questionnaire
Src	Proto-Oncogene Tyrosine-Protein Kinase Src
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TGF- $\beta$	Transforming Growth Factor-beta
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
UE	Unerwünschtes Ereignis
UEA	Unerwünschtes Ereignis, das zum Therapieabbruch führte
VAS	Visual Analog Scale
VEGFR	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor

## **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>Ofev®</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>L01XE31</b>

*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), Vascular Endothelial Growth Factor Receptor (VEGFR) 1-3, Platelet-Derived Growth Factor Receptor (PDGFR)  $\alpha$  und  $\beta$  und Fibroblast Growth Factor Receptor (FGFR) 1-3 inhibiert. Durch Blockade der Adenosin-Triphosphat (ATP)-Bindungsstelle dieser RTK unterbindet es deren intrazelluläre Signalgebung, die für die Proliferation, Migration und Transformation von Fibroblasten und Myofibroblasten wichtig ist. So entfaltete Nintedanib in präklinischen Krankheitsmodellen der Lungenfibrose eine starke, antifibrotische und antiinflammatorische Aktivität. Nintedanib hemmt bei humanen Lungenfibroblasten von Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose (IPF) die Proliferation, Migration und Transformation zu Myofibroblasten. So kann der Krankheitsprogress bei IPF verlangsamt werden. Nintedanib blockiert auch die folgenden Tyrosinkinasen: Flt-3, Lck, Lyn und Src.

Pirfenidon ist ein Phenylpyridon, das die Fibroblastenproliferation, die Produktion von fibroseassoziierten Proteinen und Zytokinen und die erhöhte Biosynthese und Ansammlung von extrazellulärer Matrix als Reaktion auf Zytokin-Wachstumsfaktoren wie z. B. den transformierenden Wachstumsfaktor-beta (TGF- $\beta$ ) und PDGF dämpft. Es inhibiert jedoch nicht VEGFR, PDGFR oder FGFR. Der Wirkmechanismus ist noch nicht vollständig aufgeklärt. Vorliegende Daten deuten darauf hin, dass Pirfenidon sowohl antifibrotische als auch antiinflammatorische Eigenschaften in verschiedenen In-vitro-Systemen und Tiermodellen der Lungenfibrose entfaltet. Der Wirkmechanismus beider Substanzen unterscheidet sich voneinander.

Nintedanib kann für IPF-Patienten über alle Schweregrade hinweg eingesetzt werden, wohingegen Pirfenidon nur bei leichter bis mittelschwerer IPF indiziert ist.

### 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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
Ofev <sup>®</sup> (Nintedanib) wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung der idiopathischen Lungenfibrose (IPF)	15.01.2015	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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
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	Idiopathische Lungenfibrose	Placebo gemäß Zulassungsstudien

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

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

Die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapien für Ofev<sup>®</sup> (Nintedanib) geht auf das Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) vom 13.08.2014 zurück (Beratungsanforderung 2014-B-048, Niederschrift vom 08.10.2014).

Aus dem Beratungsgespräch mit dem G-BA geht hervor, dass das Ausmaß des Zusatznutzens für Ofev<sup>®</sup> als Arzneimittel für ein seltenes Leiden auf der Basis der arzneimittelrechtlichen Zulassung und der sie begründenden Studien zu bewerten ist. Bis zu einer Umsatzgrenze von 50 Millionen Euro müssen keine Nachweise zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu einer vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt werden.

Dementsprechend erfolgt im vorliegenden Nutzendossier für Ofev<sup>®</sup> (Nintedanib) die Darstellung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens und dessen therapeutischer Bedeutung mit Blick auf den Komparator aus den Zulassungsstudien: Placebo.

## 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)*

Ofev<sup>®</sup> (Nintedanib) ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung (Bestätigung des Orphan Drug Status in der Europäischen Union (EU) am 19.01.2015 (EU/3/13/1123)) nach der Verordnung (Europäische Gemeinschaft, EG) Nr.141/2000 des Europäischen Parlaments und Rates am 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Somit gilt der Zusatznutzen von Nintedanib als belegt.

Nachfolgend wird das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Nintedanib zusammenfassend für die patientenrelevanten Endpunkte dargestellt.

### **Mortalität**

Die *Zeit bis zum Tod unabhängig von der Ursache* wird als Überlebenswahrscheinlichkeit anhand des Kaplan-Meier-Schätzers berechnet. Basierend auf einer Cox-Regression, war die Überlebenswahrscheinlichkeit zum Studienende in den gepoolten INPULSIS Studien unter Nintedanib um ca. 30 % höher als unter Placebo (Hazard Ratio (HR) [95 % Konfidenzintervall (KI)]: 0,70 [0,43; 1,12]; p = 0,1399). Ein vergleichbarer Vorteil wurde auch für die *Zeit bis zum respiratorisch bedingten Tod* beobachtet (HR [95 % KI]: 0,74 [0,41; 1,34]; p = 0,3435). Die Kaplan-Meier-Kurven zeigen, dass mit zunehmender Beobachtungszeit der Unterschied der verstorbenen Studienteilnehmer zwischen den Behandlungsgruppen Nintedanib und Placebo größer wird.

Die *jährliche Forcierte Vitalkapazität (FVC)-Abnahme (ml)* als Surrogat für die Gesamtmortalität war in den gepoolten INPULSIS Studien unter Nintedanib mit 113,59 ml klinisch relevant und statistisch signifikant geringer als unter Placebo (223,53 ml). Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen hat eine Mittelwertdifferenz (MWD) [95 % KI] von 109,94 ml ([75,85; 144,03]; p < 0,0001). Die *Abnahme der FVC* im Behandlungsarm mit Nintedanib fiel somit durchschnittlich um 50 % geringer aus als im Placeboarm. Der Anteil der *FVC-Responder* war in den Phase III-Studien definiert als Anteil der Studienteilnehmer mit einem absoluten Abfall der FVC nicht größer als 10 % bzw. nicht größer als 5 % von Baseline bis Woche 52. Die Analyse der *FVC-Responder* zum Schwellenwert von 10 % zeigt durch eine logistische Regression mit einem OR [95 % KI] von 1,577 einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

([1,21; 2,05];  $p = 0,0007$ ). Bei einem Schwellenwert von 5 % zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied: Auf Nintedanib sprachen gemäß dieser Analyse mehr Studienteilnehmer an als auf Placebo (OR [95 % KI]: 1,835 [1,43; 2,36];  $p < 0,0001$ ).

**Morbidität**

Im Dossier wurde die Morbidität durch den Endpunkt *Zeit bis zur ersten adjudizierten akuten Exazerbation* operationalisiert.

*Adjudizierte akute Exazerbationen* traten in den gepoolten INPULSIS Studien unter Nintedanib seltener auf als unter Placebo (1,9 % vs. 5,7 %). Die Wahrscheinlichkeit, keine Exazerbation zu erleiden (ausgedrückt durch den Kaplan-Meier-Schätzer), beträgt in der Nintedanib-Gruppe 0,980 und in der Placebo-Gruppe 0,940. Auch das HR [95 % KI] von 0,32 für die *Zeit bis zur ersten adjudizierten akuten Exazerbation* zeigt einen Vorteil zugunsten von Nintedanib ([0,16; 0,65];  $p = 0,0010$ ). Dies entspricht einer statistisch signifikanten Reduktion des Risikos einer *ersten adjudizierten akuten Exazerbation* um 68 %.

**Lebensqualität**

Die krankheitsspezifische Lebensqualität wurde in diesem Dossier durch die Endpunkte *Veränderung des St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)*, *Veränderung des IPF-spezifischen SGRQ (SGRQ-I)* und *–Responder-Analysen* sowie *Veränderung des Shortness of Breath Questionnaire (SOBQ)* und der *Veränderung des Cough and Sputum Assessment Questionnaire (CASA-Q)* bewertet. Die allgemeine Lebensqualität wurde durch die Endpunkte *Responder-Analyse des Patient's Global Impression Change (PGI-C)* und *Veränderung der EuroQol 5-Dimensional Quality of Life Questionnaire Analogskala (EQ-5D-VAS)* dargestellt. Die Ergebnisse aller Endpunkte zeigen einen Vorteil in Form einer geringeren Verschlechterung der Lebensqualität innerhalb des Studienzeitraums unter Nintedanib im Vergleich zu Placebo. Für die *Veränderung des SGRQ-I* und die *PGI-C-Responder* war der Unterschied statistisch signifikant (SGRQ-I-Gesamtscore: MWD [95 % KI]: -1,99 Punkte [-3,71; -0,27];  $p = 0,0230$ ; PGI-C-Responder: OR [95 % KI] 1,328 [1,04; 1,70];  $p = 0,0254$ ).

**Unerwünschte Ereignisse**

Im Rahmen dieser Nutzenbewertung wurden *unerwünschte Ereignisse (UE)*, *schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)*, *unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten (UEA)*, und *unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten* berücksichtigt. Zusätzlich wurden unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse sowie unerwünschte Ereignisse betrachtet, die in > 10 % der Patienten eines Behandlungsarms auftraten. Für *schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* sowie *unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten*, liegt weder ein Zusatznutzen noch ein Nachteil von Nintedanib vor. Dahingegen ergibt sich für *unerwünschte Ereignisse* und *unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten*, ein Hinweis auf einen Nachteil von Nintedanib gegenüber Placebo.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ein Hinweis auf einen Zusatznutzen gegenüber Placebo ergibt sich für die *unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse Progression der IPF und Dyspnoe*. Ein Nachteil von Nintedanib gegenüber Placebo ergibt sich für *gastrointestinale Ereignisse, arterielle thromboembolische Ereignisse sowie Leberenzym- und Bilirubinveränderungen*. Für die *unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse kardiale Ereignisse, schwerwiegende kardiale Ereignisse, tödliche kardiale Ereignisse, Husten, Bronchitis und Nasopharyngitis* liegen weder ein Zusatznutzen noch ein Nachteil von Nintedanib gegenüber Placebo vor.

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	Idiopathische Lungenfibrose	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)

Im Dossier erfolgte die Bewertung des Zusatznutzens anhand der patientenrelevanten Nutzendimensionen *Mortalität, Morbidität, Lebensqualität* und *unerwünschte Ereignisse* für die gepoolte Auswertung der INPULSIS-Studien (Tabelle 1-9).

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Endpunkt-basierter Zusatznutzen von Nintedanib

Endpunkt	Effektschätzer [95 % KI] p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Mortalität</b>		
<b>Zeit bis zum Tod</b>		
Zeit bis zum Tod unabhängig von der Ursache	HR: 0,70 [0,43; 1,12] 0,1399	<b>nicht quantifizierbar</b>
Zeit bis respiratorisch bedingten Tod	HR: 0,74 [0,41; 1,34] 0,3435	
<b>Forcierte Vitalkapazität – FVC – als Surrogat für die Mortalität</b>		
FVC-Abnahme (in ml)	MWD: 109,94 [75,85; 144,03] < 0,0001	<b>beträchtlich</b> Wahrscheinlichkeit: Hinweis
FVC Response Schwellenwert 10 % vom Sollwert	OR: 1,577 [1,21; 2,05] 0,0007	
FVC Response Schwellenwert 5 % vom Sollwert	OR: 1,835 [1,43; 2,36] < 0,0001	
<b>Morbidität</b>		
<b>Exazerbationen</b>		
Zeit bis zur ersten adjudizierten akuten Exazerbation	HR: 0,32 [0,16; 0,65] 0,0010	<b>beträchtlich</b> Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation	HR: 0,64 [0,39; 1,05] 0,0823	<b>nicht quantifizierbar</b>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
Krankheitsspezifische Lebensqualität		
SGRQ-Gesamtscore	MWD: -1,43 [-3,09; 0,23] 0,0923	<b>nicht quantifizierbar</b>
SGRQ-(≤ -4 Punkte)-Responder	OR: 1,186 [0,88; 1,61] 0,2715	<b>nicht quantifizierbar</b>
SGRQ-I Gesamtscore	MWD: -1,99 [-3,71; -0,27] 0,0230	<b>nicht quantifizierbar</b>
SGRQ-I-(≤ -4 Punkte)-Responder	OR: 1,284 [0,95; 1,74] 0,1091	<b>nicht quantifizierbar</b>
SOBQ-Gesamtscore	MWD: -1,69 [-4,09; 0,70] 0,1648	<b>nicht quantifizierbar</b>

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effektschätzer [95 % KI] p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
CASA-Q Husten-Symptome	MWD: 0,95 [-1,49; 3,38] 0,4450	nicht quantifizierbar
CASA-Q Husten-Impact	MWD: 1,73 [-0,46; 3,92] 0,1212	nicht quantifizierbar
Allgemeine Lebensqualität		
PGI-C-Responder	OR: 1,328 [1,04; 1,70] 0,0254	gering Wahrscheinlichkeit: Hinweis
EQ-5D-VAS	Nintedanib: MWD: -2,49 (SD: 17,91) Placebo: MWD -5,73 (SD: 18,37)	nicht quantifizierbar
Unerwünschte Ereignisse		
Gesamtzahl UE	OR: 2,44 [1,50; 3,96] 0,001	Nachteil
SUE	OR: 1,02 [0,78; 1,33] 0,894	Zusatznutzen nicht belegt
UE, die zum Therapieabbruch führten	OR: 1,60 [1,13; 2,26] 0,007	Nachteil
UE, die zum Tod führten	OR: 0,78 [0,48; 1,28] 0,319	Zusatznutzen nicht belegt

*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 den Phase III-Studien INPULSIS-1 und INPULSIS-2 liegen RCTs mit niedrigem Verzerrungspotential auf Studienebene und somit Evidenz der höchsten Evidenzstufe (Ib) vor. Die vorhandene Evidenz ist daher methodisch geeignet, Belege für einen Zusatznutzen zu generieren. Es war a priori geplant, beide INPULSIS Studien auf Patientenebene gepoolt im Rahmen von IPD Meta-Analysen auszuwerten. Die Begründung für das Ausmaß des Zusatznutzens im vorliegenden Dossier wurde somit auf Basis dieser gepoolten Analysen abgeleitet. Entsprechend wird die Wahrscheinlichkeit für das Ausmaß des Zusatznutzens, gemäß dem Methodenpapier des IQWiG mit einem Hinweis eingeschätzt. Die Ergebnissicherheit und das Ausmaß des Zusatznutzens werden in Tabelle 1-9 dargestellt.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ein Zusatznutzen mit beträchtlichem Ausmaß wird nach AM-Nutzen V 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, eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen oder eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen.

**Fazit**

Bei Ofev<sup>®</sup> handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, der medizinische Zusatznutzen gilt gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V bereits durch die Zulassung als belegt. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens muss für die Anzahl der Patienten, für die dieser Zusatznutzen besteht, auf Grundlage der Zulassungsstudien nachgewiesen werden.

Der therapeutische Bedarf in der Behandlung der IPF ist hoch. Ofev<sup>®</sup> (Nintedanib) wurde am 15.01.2015 im Rahmen eines „accelerated assessments“ als erstes Arzneimittel zur Behandlung aller Krankheitsschweregrade der IPF durch die Europäische Kommission zugelassen. Die US-amerikanische Gesundheitsbehörde FDA hatte Nintedanib bereits den Status eines Therapiedurchbruchs (Breakthrough Therapy Designation) erteilt und ebenfalls in einem beschleunigten Verfahren am 15. Oktober 2014 in den USA zugelassen. Mit Nintedanib (Ofev<sup>®</sup>) wurde im Rahmen der oben beschriebenen RCTs eine klinisch relevante Reduktion des jährlichen FVC-Verlustes um ca. 50 % sowie eine signifikante Senkung des Risikos adjudizierter akuter Exazerbationen um 68 % erreicht. Hieraus ergibt sich ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen, der sich in der klinisch bedeutsamen Verbesserung des mortalitäts-assoziierten Endpunktes FVC sowie der Reduktion der adjudizierten akuten Exazerbationen bei einem guten Verträglichkeitsprofil begründet. Aus den dargestellten Daten geht hervor, dass bei der Behandlung mit Nintedanib für erwachsene Patienten mit IPF der Nutzen den potenziellen Nachteil überwiegt.

Insbesondere auch unter Berücksichtigung der limitierten Therapieoptionen ist der Zusatznutzen von Nintedanib (Ofev<sup>®</sup>) nach der oben dargestellten Anforderung der AM-Nutzen V als **beträchtlich** einzustufen.

## 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 von Nintedanib beinhaltet erwachsene Patienten mit einer IPF-Diagnose jeden Schweregrads gemäß der American Thoracic Society (ATS)/European Respiratory Society (ERS)-Klassifikationskriterien, ausgenommen der Patienten, die eine Unverträglichkeit gegenüber Nintedanib, Erdnuss, Soja oder irgendeinen anderen Inhaltsstoff des Arzneimittels haben, sowie schwangerer Patientinnen.

*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 IPF ist eine progrediente, unheilbare Erkrankung, die bei der Mehrheit der Erkrankten innerhalb weniger Jahre zum Tod führen kann. Die mediane Überlebenszeit ab Diagnosestellung beträgt zwei bis vier Jahre, wobei diese zwischen den verschiedenen Verlaufsformen variiert. Es wird von einer 5-Jahres-Überlebensrate von 20 % bis 40 % ausgegangen, die Mortalitätsrate ist somit höher als bei vielen Krebserkrankungen. Die derzeitigen Therapieoptionen sind sehr eingeschränkt. Pirfenidon, welches ebenfalls zur Behandlung der IPF zugelassen ist, darf nur bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer IPF eingesetzt werden. Nicht-pharmakologische Behandlungsoptionen, wie Sauerstoff oder pulmonale Rehabilitation, wirken nur palliativ. Lungentransplantationen, als einzige Chance auf ein langfristiges Überleben, sind aufgrund der limitierten Verfügbarkeit von Spenderorganen sowie der Tatsache, dass sie nur bei entsprechend geeigneten Patienten durchführbar sind, von eingeschränkter Bedeutung.

Mit Nintedanib (Ofev<sup>®</sup>) steht ein neuartiges Arzneimittel zur Verfügung, welches über eine Inhibition von Tyrosinkinase Einfluss auf die IPF-spezifischen Fibrosierungsreaktionen nimmt. Nintedanib (Ofev<sup>®</sup>) ermöglicht eine Verlangsamung des Fortschreitens der Erkrankung. Daher ist aufgrund des Wirkmechanismus von Nintedanib zu erwarten, dass unter einer Behandlung mit Nintedanib die Patienten von einem langsameren Verlust an Lungenfunktion profitieren. Der maßgebliche Nutzen besteht darin, dass ihnen über die Zeit

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

noch mehr „belüftbares“ Lungenvolumen zur Verfügung steht. Dies wirkt sich positiv auf Mortalität, Morbidität und Lebensqualität aus. So ist unter einer Behandlung mit Nintedanib (Ofev®) sowohl der Verlust der FVC als auch die Rate adjudizierter akuter Exazerbationen vermindert. Zudem ist Nintedanib das erste Arzneimittel für die Behandlung der IPF, das über alle Schweregrade hinweg eingesetzt werden kann. Der therapeutische Bedarf wird letztlich auch durch die Orphan Designation in der Behandlung der IPF bestätigt, die ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nur dann erhalten kann, wenn bisher keine zufriedenstellende Behandlung in dieser Indikation besteht und das Arzneimittel von erheblichem Nutzen für die Betroffenen sein wird.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 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 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Idiopathische Lungenfibrose	7.554 (2.083 bis 19.697)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

*Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 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 1-11: 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	Idiopathische Lungenfibrose	Erwachsene mit IPF	beträchtlich	7.554 (2.083 bis 19.697)

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 1-12 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 1-12: 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	Idiopathische Lungenfibrose	41.831 €	315.990.286 € (87.118.817 € bis 823.937.288 €)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-13 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 1-12.

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
315.990.286 € (87.118.817 € bis 823.937.288 €)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-14 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 1-14: 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	Idiopathische Lungenfibrose	Erwachsene mit IPF	41.831 €	315.990.286 € (87.118.817 €bis 823.937.288 €)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-15 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 1-14.

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
<b>315.990.286 €</b> (87.118.817 €bis 823.937.288 €)

Geben Sie in Tabelle 1-16 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 bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten 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	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
A	Idiopathische Lungenfibrose	keine	Erwachsene mit IPF	-	-

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Ofev<sup>®</sup> (Nintedanib) ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung (Bestätigung des Orphan Drug-Status in der EU am 19.01.2015 (EU/3/13/1123)) nach der Verordnung (EG) Nr.141/2000 des Europäischen Parlaments und Rates vom 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens ist bei Orphan Drugs auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien zu bestimmen. Die zweckmäßige Vergleichstherapie für dieses Dossier ist somit Placebo und es sind an dieser Stelle keine weiteren Kosten zu benennen.

## 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 (Ofev<sup>®</sup>) sollte nur von Ärzten begonnen werden, die Erfahrung mit der Diagnose und Behandlung der IPF haben.

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.

Als erste Maßnahme bei Nebenwirkungen sollte die Behandlung mit Nintedanib in reduzierter Dosis fortgesetzt oder vorübergehend unterbrochen werden, bis die spezifische Nebenwirkung auf ein Niveau zurückgegangen ist, das eine Fortsetzung der Therapie ermöglicht. Die Behandlung kann mit der vollen Dosis oder einer reduzierten Dosis wieder aufgenommen werden. 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 Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen sowie bei Aspartat-Aminotransferase (AST)- und/oder Alanin-Aminotransferase (ALT)- und Bilirubinerhöhungen erforderlich sein. Eine Behandlungsunterbrechung sollte bei Patienten in Betracht gezogen werden, die Anzeichen oder Symptome einer akuten myokardialen Ischämie entwickeln. Bei Patienten, die eine gastrointestinale Perforation entwickeln, sollte Nintedanib dauerhaft abgesetzt werden.

Vorsicht ist geboten bei Patienten mit einem höheren kardiovaskulären Risiko, einschließlich bekannter koronarer Herzkrankheit, bei Patienten, bei denen eine frequenzkorrigierte QT-Zeit (QTc)-Verlängerung auftreten könnte, bei vorangegangenen Bauchoperationen oder einer kürzlich eingetretenen Perforation eines Hohlorgans, 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 (P-gp)-Induktoren und Pirfenidon.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Vor Beginn der Therapie sollten Transaminasen, Alkalische Phosphatase (ALKP) und Bilirubin untersucht und die Werte, wenn klinisch indiziert oder periodisch, überwacht werden.

Nicht empfohlen wird die Therapie bei mittelschwerer und schwerer Leberfunktionsstörung.

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. Frauen im gebärfähigen Alter sollten darauf hingewiesen werden, während der Behandlung mit Ofev<sup>®</sup> eine Schwangerschaft zu vermeiden. Sie sollten darauf hingewiesen werden, während der Behandlung und bis mindestens drei Monate nach der letzten Dosis von Ofev<sup>®</sup> eine angemessene Empfängnisverhütung anzuwenden. Das Stillen soll während der Behandlung mit Ofev<sup>®</sup> abgebrochen werden.

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

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