

IQWiG-Berichte – Nr. 304

**Nintedanib –
Bewertung gemäß
§ 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: G15-03
Version: 1.0
Stand: 28.05.2015

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Nintedanib – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

16.03.2015

Interne Auftragsnummer:

G15-03

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8 (KölnTurm)
50670 Köln

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

Für die vorliegende Dossierbewertung stand keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen zur Verfügung.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Christiane Balg
- Andreas Gerber-Grote
- Carolin Weigel

Schlagwörter: Nintedanib, Idiopathische Lungenfibrose, Medizinische Versorgungskosten

Keywords: Nintedanib, Idiopathic Pulmonary Fibrosis, Health Care Costs

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis.....	v
1 Hintergrund.....	1
1.1 Verlauf des Projekts.....	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs	1
2 Nutzenbewertung	3
3 Kosten der Therapie	4
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2).....	4
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	4
3.1.2 GKV-Patienten in der Zielpopulation	4
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)	5
3.2.1 Behandlungsdauer	5
3.2.2 Verbrauch	5
3.2.3 Kosten.....	5
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	5
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	6
3.2.6 Versorgungsanteile	6
3.3 Konsequenzen für die Bewertung.....	6
4 Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.....	7
5 Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	8
5.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet	8
5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
5.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	8
5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	8
5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	9
6 Literatur	10

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Jahrestherapiekosten für die GKV für Nintedanib.....	6
Tabelle 2: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation.....	8
Tabelle 3: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patient.....	8

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATS	American Thoracic Society
ERS	European Respiratory Society
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HRCT	High Resolution Computertomograph (hochauflösende Computertomografie)
IPF	idiopathische pulmonale Fibrose, idiopathische Lungenfibrose
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
UIP	Usual Interstitial Pneumonia (gewöhnliche interstitielle Pneumonie)

1 Hintergrund

Nintedanib (Handelsname Ofev) ist ein Medikament zur Behandlung der idiopathischen Lungenfibrose (idiopathische pulmonale Fibrose, IPF) und damit ein sogenanntes Orphan Drug, also ein Arzneimittel, das zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen² ist. Für diese Präparate gilt nach § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt.

Solange der Umsatz des jeweiligen Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) innerhalb von 12 Kalendermonaten maximal 50 Millionen € beträgt, brauchen für Orphan Drugs keine Nachweise über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt zu werden.

Daher beauftragte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V, das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers allein im Hinblick auf die Angaben

- zur Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation und
- zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

zu bewerten.

1.1 Verlauf des Projekts

Die Verantwortung für die vorliegende Dossierbewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG.

Die Angaben im Dossier des pU wurden unter Berücksichtigung der Anforderungen bewertet, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA) [1].

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung von Orphan Drugs. Sie wird an den G-BA übermittelt und gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) und der Bewertung des Ausmaßes des gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens durch den G-BA auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren durch. Weitere Informationen

² Nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden.

zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

2 Nutzenbewertung

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet. Aus diesem Grund entfällt das Kapitel Nutzenbewertung an dieser Stelle.

3 Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die IPF stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation [2]

Laut Fachinformation besteht die Zielpopulation aus Erwachsenen mit IPF [2].

3.1.2 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der pU erläutert, dass epidemiologische Literatur zur IPF nur in einem begrenzten Umfang zur Verfügung stehe. Er berichtet von einer „orientierende[n]“ Literaturrecherche in Pubmed, ohne relevante Treffer für Deutschland. Daher erfolgt eine weitere „orientierende“ Suche nach Publikationen aus anderen Ländern. Ergänzend recherchiert er nach relevanten Publikationen in einer firmeneigenen Literatursammlung und nach aktuellen Publikationen aufbauend auf ein systematisches Review aus dem Jahr 2012 [3]. Die ATS(American Thoracic Society)/ERS(European Respiratory Society)-Diagnosekriterien für eine IPF, erstmalig im Jahr 2000 veröffentlicht, gelten als Einschlusskriterium für die Recherche [4].

Der pU identifiziert 7 relevante Publikationen (2 europäische und 5 nicht europäische) [5-11] mit Informationen zur Prävalenz der IPF. Deren Patientendaten wurden zwischen 1996 und 2011 erhoben. Sie bilden die Grundlage für die Bestimmung der Patienten in der Zielpopulation.

Der pU berechnet aus der Prävalenz der beiden europäischen Veröffentlichungen (3,38 bzw. 16 bis 18 Erkrankte pro 100 000 Einwohner) [5,6] einen Mittelwert (10,7 Erkrankte pro 100 000 Einwohner). Als Unsicherheitsbereich gibt er eine Spanne gebildet aus der Prävalenz aller identifizierten Veröffentlichungen an (2,95 bis 27,9 Erkrankte pro 100 000 Einwohner). Anschließend überträgt er diese Werte auf die deutsche Bevölkerung mit Stand vom 31.12.2013 [12]. Unter Berücksichtigung eines GKV-Anteils von 87,4 % ermittelt er 7554 Patienten (mit einem Unsicherheitsbereich von 2083 bis 19 697 Patienten), die für eine Therapie mit Nintedanib infrage kommen.

Bewertung des Vorgehens des pU

Die Darstellungen des pU sind nachvollziehbar. Es besteht Unsicherheit, wie der pU ebenfalls ausführt. Diese ist einerseits durch eine „orientierende“ Literaturrecherche bedingt, die nicht garantieren kann, dass alle relevanten Publikationen auch tatsächlich gefunden wurden. Andererseits besteht Unsicherheit durch die eingeschlossenen Publikationen selber. So weisen einzelne Veröffentlichungen z. B. eine regionale Beschränkung auf, ermitteln die Fallzahlen

bezogen auf eine spezifische Altersgruppe, vernachlässigen bestimmte Schweregrade der IPF oder berücksichtigen keine Patienten, die außerhalb von Fachzentren diagnostiziert bzw. betreut werden. Diese Unsicherheit wird teilweise durch die Angabe einer weiten Spanne aufgefangen.

Es ist anzumerken, dass sich laut der aktuellen Leitlinie die diagnostischen Kriterien für IPF gegenüber dem früheren ATS/ERS-Statement verändert haben [13]. „Angesichts der hochrangigen Evidenz für die Spezifität der HRCT [High Resolution Computertomography] in der Erkennung des histopathologischen Musters einer UIP [Usual Interstitial Pneumonia] ist die chirurgische Lungenbiopsie nicht mehr obligat [...]. Unter bestimmten klinischen Voraussetzungen [...] reicht das Vorliegen eines UIP-Musters in der HRCT für die Diagnose IPF aus. Somit entfallen die Major- und Minor-Kriterien für die klinische [...] Diagnose der IPF [...].“ Diese Änderungen können Einfluss auf die Diagnosehäufigkeit der IPF haben.

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

Der pU erläutert die unzureichende und teils widersprüchliche Datenlage zu einer Abschätzung der Patientenzahlen für die nächsten 5 Jahre. Allerdings vermutet er einen Anstieg aufgrund des demografischen Wandels bei gleichzeitiger Verbesserung der Diagnose- und Therapiemöglichkeiten.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Nintedanib sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen der Fachinformation [2]. Nintedanib wird kontinuierlich an 365 Tagen pro Jahr verabreicht.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Nintedanib sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen der Fachinformation [2]. Die empfohlene Dosis von Nintedanib beträgt 2-mal täglich 150 mg.

3.2.3 Kosten

Die Angaben des pU zu den Kosten von Nintedanib (Handelsname Ofev) geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.03.2015, der erstmaligen Listung, wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die vom pU angegebenen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen der Fachinformation.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Tabelle 1: Jahrestherapiekosten für die GKV für Nintedanib

Wirkstoff- gruppe	Bezeichnung der Patienten- gruppe	gemäß Modul 3 (pU)		gemäß IQWiG	
		Jahrestherapie- kosten pro Patient in €	Jahrestherapie- kosten GKV insgesamt in € (7554 Patienten mit einer Spanne von 2083 bis 19 697 Patienten)	Jahrestherapie- kosten pro Patient in €	Jahrestherapie- kosten GKV insgesamt in € (2083 bis 19 697 Patienten)
Nintedanib	Erwachsene mit idiopathischer Lungenfibrose	41 831	315 990 286 (87 118 817 bis 823 937 288)	41 830,73	87 133 411 bis 823 939 889 ^a
a: Abweichungen zu den Angaben des pU sind rundungsbedingt GKV: gesetzliche Krankenversicherung; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; pU: pharmazeutischer Unternehmer					

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU trifft aufgrund mangelnder Informationen keine quantitativen Aussagen über die Versorgungsanteile von Nintedanib.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die vom pU angegebene Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ist in ihrer Größenordnung plausibel. Sie birgt jedoch Unsicherheit, die teilweise durch Angabe einer weiten Spanne aufgefangen wird.

Die Jahrestherapiekosten pro Patient für Nintedanib sind plausibel.

4 Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt. Der G-BA beauftragt das IQWiG nur damit, die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation und die Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung zu bewerten. Aus diesem Grund entfällt das Kapitel Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers an dieser Stelle.

5 Zusammenfassung der Dossierbewertung

5.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Nintedanib ist indiziert zur Behandlung von Erwachsenen mit idiopathischer Lungenfibrose.

5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet.

5.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 2: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	Kommentar
Nintedanib	Erwachsene mit idiopathischer Lungenfibrose	7554 (2083 bis 19 697) ^a	Die vom pU angegebene Anzahl ist in ihrer Größenordnung plausibel. Sie birgt jedoch Unsicherheit, die teilweise durch Angabe einer weiten Spanne aufgefangen wird.
a: Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 3: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar
Nintedanib	Erwachsene mit idiopathischer Lungenfibrose	41 831 ^a	Die Jahrestherapiekosten pro Patient für Nintedanib sind plausibel.
a: Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt. Der G-BA beauftragt das IQWiG nur damit, die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation und die Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung zu bewerten.

6 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 16.04.2015 [Zugriff: 29.04.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1002/VerfO_2014-12-18_iK-2015-04-16.pdf.
2. Boehringer Ingelheim. Ofev 150mg Weichkapseln: Fachinformation [online]. 01.2015 [Zugriff: 26.03.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
3. Nalysnyk L, Cid-Ruzafa J, Rotella P, Esser D. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis: review of the literature. Eur Respir Rev 2012; 21(126): 355-361.
4. American Thoracic Society, European Respiratory Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment; international consensus statement. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161(2): 646-664.
5. Hodgson U, Laitinen T, Tukiainen P. Nationwide prevalence of sporadic and familial idiopathic pulmonary fibrosis: evidence of founder effect among multiplex families in Finland. Thorax 2002; 57(4): 338-342.
6. Karakatsani A, Papakosta D, Rapti A, Antoniou KM, Dimadi M, Markopoulou A et al. Epidemiology of interstitial lung diseases in Greece. Respir Med 2009; 103(8): 1122-1129.
7. Raghu G, Weycker D, Edelsberg J, Bradford WZ, Oster G. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2006; 174(7): 810-816.
8. Ohno S, Nakaya T, Bando M, Sugiyama Y. Idiopathic pulmonary fibrosis: results from a Japanese nationwide epidemiological survey using individual clinical records. Respirology 2008; 13(6): 926-928.
9. Natsuizaka M, Chiba H, Kuronuma K, Otsuka M, Kudo K, Mori M et al. Epidemiologic survey of Japanese patients with idiopathic pulmonary fibrosis and investigation of ethnic differences. Am J Respir Crit Care Med 2014; 190(7): 773-779.
10. Fernandez Perez ER, Daniels CE, Schroeder DR, St Sauver J, Hartman TE, Bartholmai BJ et al. Incidence, prevalence, and clinical course of idiopathic pulmonary fibrosis: a population-based study. Chest 2010; 137(1): 129-137.
11. Fernandez BA, Fox G, Bhatia R, Sala E, Noble B, Denic N et al. A Newfoundland cohort of familial and sporadic idiopathic pulmonary fibrosis patients: clinical and genetic features. Respir Res 2012; 13: 64.
12. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011 [online]. 10.04.2014 [Zugriff: 18.05.2015]. URL: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html.
13. Behr J, Günther A, Ammenwerth W, Bittmann L, Bonnet R, Buhl R et al. S2K-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der idiopathischen Lungenfibrose. Pneumologie 2013; 67(2): 81-111.