



(20362) OFEV, Boehringer Ingelheim (Schweiz) GmbH

Erweiterung der Limitierung von OFEV (PPF) per 1. Januar 2024

1 Zulassung Swissmedic

20362) OFEV ist von Swissmedic seit dem 13. August 2015 zugelassen. Per 1. Oktober 2020 waren folgende Indikationen zugelassen:

„Ofev ist indiziert für die Behandlung

- der idiopathischen Lungenfibrose (IPF)
- von chronischen fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen (ILDs) mit einem progressiven Phänotyp (siehe Rubrik «Klinische Wirksamkeit»)
- der mit systemischer Sklerose assoziierten interstitiellen Lungenerkrankung (SSc-ILD).“

Die Erweiterung der Limitierung bezieht sich auf die am 1. Oktober 2020 zugelassene Indikation der ILD mit einem progressiven Phänotyp.

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Abkürzungen / Begriffe

AE	Adverse events	iNSIP	Idiopathic non-specific interstitial pneumonia
ALP	Alkalischen Phosphatase	IPF	Idiopathic pulmonary fibrosis
ALT	Alaninaminotransferase	K-BILD	King's Brief Interstitial Lung Disease Questionnaire
AST	Aspartataminotransferase	L-PF	Living with Pulmonary Fibrosis Symptoms and Impact
BSC	Best supportive care	MCID	Minimal clinically important differences
CTD-ILD	Connective tissue disease ILD	PF-ILD	Progressive fibrosing ILD
D _{LCO}	Diffusion capacity of the lungs for CO	PM-ILD	Polymyositis ILD
DM-ILD	Dermatomyositis ILD	PPF	Progressive Pulmonary Fibrosis
FEV1	Forced expiratory pressure in 1 Second	QoL	Quality of life
FVC	Forcierte Vitalkapazität	SE	Standard error
GGT	Gammaglutamyltransferase	SEM	Standard error of the mean
HP-ILD	Hypersensitivitäts ILD	SSc	Systemic sclerosis
HRCT	High Resolution Computed Tomography	UIP	Usual interstitial pneumonia
IIP	Idiopathic interstitial pneumonias	ULN	Upper limit of normal
ILD	Interstitial lung disease	VEGFR	Vascular endothelial growth factor receptor

Definitionen

King's Brief Interstitial Lung Disease Questionnaire (K-BILD)

Der K-BILD-Fragebogen ist ein Patienten-ausgefüllter Fragebogen zum Gesundheitszustand bei ILD.

Er wurde auf der Grundlage einer Reihe von IL-D-Erkrankungen entwickelt und validiert und besteht aus 15 Fragen in 3 Bereichen: Atemnot und Aktivitäten, psychologische Beschwerden und Brustsymptome. Die möglichen Punktzahlen reichen von 0 bis 100, wobei eine Punktzahl von 100 den besten Gesundheitszustand darstellt.

Der minimale klinisch bedeutsame Unterschied (MCID) für K-BILD wurde nicht festgelegt, aber eine Veränderung zwischen 4 und 8 Punkten wurde als aussagekräftige Veränderung in einer Population von Patienten mit verschiedenen IL-Ds vorgeschlagen.

Living with Pulmonary Fibrosis Symptoms and Impact Questionnaire (L-PF)

Der L-PF-Fragebogen ist ein 44 Punkte umfassender Fragebogen mit 2 Modulen: Symptome und Auswirkungen. Der L-PF wurde unter Mitwirkung von Patienten mit Lungenfibrose entwickelt und soll daher die für diese Patienten spezifischen Wahrnehmungen erfassen. Das Symptommodul liefert 3 Werte für verschiedene Bereiche: Dyspnoe, Husten und Müdigkeit sowie eine Gesamtbewertung der Symptome. Das Auswirkungsmodul ergibt einen einzigen Wert für die Auswirkungen. Die Punktzahlen für Symptome und Auswirkungen werden addiert, um eine Gesamtpunktzahl für die L-PF zu erhalten. Die Bewertung erfolgt in Form einer Gesamtbewertung, dem Mittelwert der Dimensionsbewertungen multipliziert mit 100. Die Gesamtwerte reichen von 0 bis 100, je höher der Wert, desto größer die Beeinträchtigung. Ein MCID für L-PF wurde nicht festgelegt.

Akute Exazerbation

In der pivotalen Studie (Flaherty et al., 2019) wurde eine akute Exazerbation als eine akute, klinisch signifikante Verschlechterung der Atmung, die durch den Nachweis einer neuen, weit verbreiteten Alveolar-anomalie mit allen folgenden Merkmalen gekennzeichnet war definiert:

- Vorherige oder gleichzeitige Diagnose einer IL-D
- Akute Verschlechterung oder Entwicklung einer Dyspnoe, die in der Regel weniger als 1 Monat andauert
- Computertomographie mit neuer bilateraler Morgentrübung und/oder Konsolidierung vor einem Hintergrundmuster, das mit einer fibrosierenden IL-D übereinstimmt
- Verschlechterung, die nicht vollständig durch Herzversagen oder Flüssigkeitsüberlastung erklärt werden kann

Ereignisse, die klinisch als akute Exazerbation angesehen wurden, aber aufgrund fehlender CT-Daten nicht alle 4 diagnostischen Kriterien erfüllten, wurden als "vermutete akute Exazerbationen" bezeichnet. Nur akute IL-D-Exazerbationen, die alle oben genannten Kriterien erfüllten, trugen zum Endpunkt bei. Die Analyse der akuten IL-D-Exazerbationen basierte auf den vom Prüfarzt gemeldeten AEs; die AEs wurden nicht gewertet.

Einordnung der erweiterten Indikationen

OFEV enthält den antifibrotischen Wirkstoff Nintedanib und ist in der Schweiz seit 2017 für die Behandlung der Idiopathischen Lungenfibrose (IPF) zugelassen. Die IPF ist Teil einer über 200 Entitäten umfassenden Gruppe von interstitiellen Lungenerkrankungen (IL-D, *Abbildung 1*) und Archetyp eines chronisch progressiv fibrosierenden Phänotyps (PF-IL-D, resp. PPF). Dieser Phänotyp tritt in verschiedenen Subtypen der IL-D in 13-40%¹ der Patienten auf und ist trotz verfügbarer Therapie durch einen rasch fortschreitenden, irreversiblen Verlust der Lungenkapazität, eine Verschlechterung der respiratorischen Symptomatik und entsprechend der Lebensqualität sowie eine erhöhte Mortalität charakterisiert.²

Weitere IL-D-Subtypen, welchen diesen Phänotyp aufweisen können sind die idiopathische unspezifische interstitielle Pneumonie (iNSIP, wie die IPF Teil der idiopathischen interstitiellen Pneumonien (IIP)) oder connective tissue disease-IL-D (CTD-IL-D) wie die systemische sklerose-IL-D (SSc-IL-D) (*Abbildung 2*).

¹ Wuyts et al., 2020

² Cottin et al., 2018

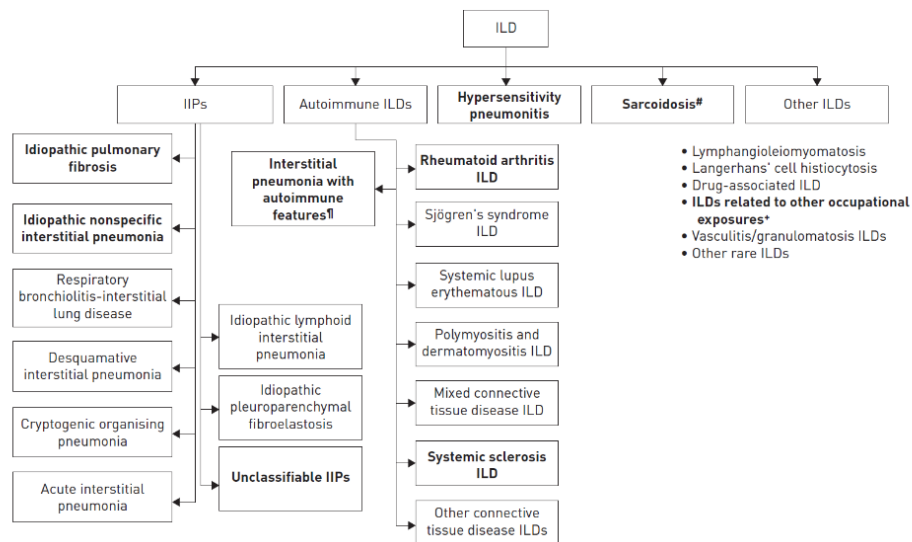


Abbildung 1: Übersicht über die ILD. ILD-Subtypen, welche einen progressiven fibrosierenden Phänotyp aufweisen oder entwickeln können sind Fett geschrieben. IIP: idiopathische interstitielle Pneumonie, #: nur Sarkoidose im Stadium IV; ¶: keine etablierte klinische Diagnose; +: z.B. Asbestose, Silikose¹

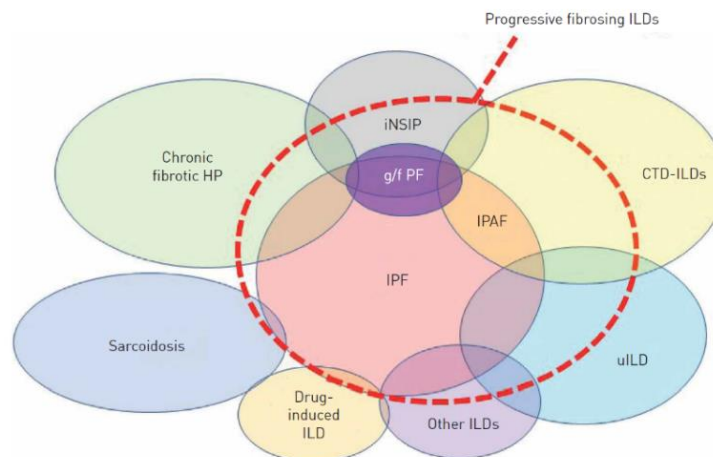


Abbildung 2: ILD-Arten welche mit einem erhöhtem Risiko für die Entwicklung einer PF-ILD assoziiert sind.³ g/f PF: genetic and/or familial pulmonary fibrosis; HP: hypersensitivity pneumonitis; iNSIP: idiopathic nonspecific interstitial pneumonia; IPAF: interstitial pneumonia with autoimmune features; uILD: unclassifiable ILD

Momentan existiert noch keine etablierte, exakte Definition des PF-ILD-Phänotyps. Aktuelle Literatur^{4,5,6} erachtet folgende Kriterien als plausibel: Verschlechterung von 3 Faktoren trotz patientenindividueller Behandlung identifiziert werden: Drastische Abnahme der Lungenfunktion (gemessen durch die Forcierte Vitalkapazität (FVC), Verschlimmerung von respiratorischen Symptomen und/oder das auftreten charakteristischer radiologischer Muster wie das usual interstitial pneumonia-Muster (UIP) bei der HRCT.

In der aktuellen internationalen Leitlinie der ATS / ERS / JRS / ALAT sowie in der aktuellen S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin wird zum einen der Begriff der "Progredienten Pulmonalen Fibrose" (PPF) an Stelle des bisher verwendeten Begriffs der PF-ILD eingeführt und und zum anderen die Progression genauer definiert (siehe dazu den Abschnitt zu den Medizinischen Leitlinien).

Wirkmechanismus gem. Fachinformation

„Nintedanib ist ein Tyrosinkinaseinhibitor vom Typ der kleinen Moleküle. Zu den inhibierten Tyrosinkinasen gehören die Rezeptoren Platelet-Derived Growth Factor-Receptor (PDGFR) α und β , Fibroblastenwachstumsfaktorrezeptor (FGFR) 1-3 und Vaskulärer Endothelialer

³ Cottin et al., 2019

⁴ Albera et al., 2021

⁵ Wijsenbeek M., 2020

⁶ Maher et al., 2021

Wachstumsfaktorrezeptor (VEGFR) 1-3. Nintedanib bindet kompetitiv an die ATP-Bindungstasche dieser Rezeptoren und blockiert die intrazelluläre Signalgebung, die für die Proliferation, Migration und Transformation von Fibroblasten – die essentielle Pathomechanismen der IPF sind – entscheidend ist. Darüber hinaus hemmt Nintedanib die Kinasen Flt-3, Lck, Lyn und Src. “

Standard of Care

Mit Ausnahme der IPF (zugelassene Therapie durch Nintedanib oder Pirfenidon) existiert momentan für keine andere fibrotische ILD eine zugelassene medikamentöse Therapie.

Kortikosteroide und Immunsuppressiva (u.A. Mycophenolat mofetil, Azathioprin, Cyclophosphamide oder Rituximab) werden bei manchen fibrotischen ILD off-label eingesetzt. Bei der IPF hat sich eine Kombinationstherapie von Prednison, Azathioprin und N-Acetylcystein jedoch als schädlich erwiesen⁷. Empfohlene nicht medikamentöse Behandlungen umfassen u.A. pulmonale Rehabilitation oder eine Sauerstoff-Supplementierung⁸.

25-50% der Patienten mit einer progressiv fibrosierenden ILD erhalten keine medikamentöse Therapie³

Studienlage

Die klinische Wirksamkeit von Nintedanib bei Patienten mit einer progressiven fibrosierenden Interstitiellen Lungenerkrankung wurde in einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie (INBUILD) untersucht. Zusätzlich wurde eine Subgruppenanalyse dieser Studie eingereicht.

Ein direkter Vergleich mit anderen momentan eingesetzten Medikationen wurde nicht eingereicht.

Studie 1 – Flaherty, K. R. et al. Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. (INBUILD-Studie) *N Engl J Med* 2019; 381:1718-27

Design

Doppelblinde, randomisierte, multizentrische (multinationale), Placebo-kontrollierte Phase III-Studie

Relevante Einschlusskriterien

- Alter ≥ 18 Jahre
- Diagnose einer fibrosierenden ILD mit relevanter Fibrosierung ($\geq 10\%$) im HRCT
- FVC $\geq 45\%$ und die D_{LCO} (Hämoglobin-angepasst) zwischen 30-80% des Sollwertes (predicted value) -> Die Diagnose wurde durch die behandelnden Ärzte gestellt.
- Klinische Merkmale einer progressiven Erkrankung vorhanden definiert durch folgende Kriterien über die vorausgehenden 24 Monate trotz adäquater Behandlung:
 - Abnahme der FVC $\geq 10\%$, oder
 - Abnahme der FVC $\geq 5\% < 10\%$ mit Verschlechterung der respiratorischen Symptome und/oder verstärkte Ausdehnung der Lungenfibrosierung im HRCT, oder
 - Verschlechterung der respiratorischen Symptome und verstärkte Ausdehnung der Lungenfibrosierung im HRCT
- CTD-Patienten: Stabile Erkrankung (definiert durch keine Therapieänderung) 6 Wochen vor Randomisierung

Relevante Ausschlusskriterien

- IPF-ILD Diagnose
- relevante Bronchokonstriktion (z.B. FEV1/FVC < 0.7 vor Bronchodilatation) vorhanden
- signifikante pulmonale Hypertonie vorhanden
- Erhöhungen der Transaminasen oder des Bilirubins > 1.5 ULN
- Bekanntes Blutungsrisiko, volle Antikoagulation, kürzlicher Myokardinfarkt oder Schlaganfall
- Folgende Therapien. Soweit klinisch indiziert war der Einsatz der Medikamente ab 6 Monaten nach Studienbeginn wieder gestattet.
 - Behandlung mit Nintedanib, Pirfenidon, Azathioprin, Cyclosporin, Mycophenolat, Tacrolimus, oralen Kortikoiden (> 20 mg/Tag) oder oralen Kortikoiden+Azathioprin+N-Acetylcystein innert 4 Wochen vor Randomisierung

⁷ Raghu et al., 2012

⁸ CTS Guidelines 2018

- Cyclophosphamid Therapie innert 8 Wochen vor Randomisierung
- Rituximab Behandlung innert 6 Monaten vor Randomisierung

Charakterisierung der untersuchten Population

Insgesamt wurden 663 Patienten 1:1 randomisiert.

Die Randomisierung wurde nach HRCT stratifiziert und für die Auswertung wurden entsprechend 2 co-primäre Populationen definiert:

- Patienten mit UIP-artigen Fibrosemuster (N=412)
- Gesamtpopulation (N=251 mit anderen Fibrosemuster + N=412 mit UIP-Muster)

Die Studienteilnehmer waren im Wesentlichen Kaukasier (74%) und Asiaten (25%). 54% der Patienten waren männlich, 49% Nicht-Raucher hatten niemals geraucht, das mittlere Alter betrug 66 Jahre und die FVC betrug im Mittel 69% predicted.

Tabelle 1:
Verteilung der ILD-Diagnosen [N (%)]

	UIP-pattern on HRCT		other pattern on HRCT	
	Nintedanib (n=206)	Placebo (n=206)	Nintedanib (n=126)	Placebo (n=125)
<i>Hypersensitivity pneumonitis</i>	44 (21.4)	46 (22.3)	40 (31.7)	43 (34.4)
<i>Autoimmune ILDs</i>	62 (30.1)	65 (31.6)	20 (15.9)	23 (18.4)
<i>Rheumatoid arthritis-associated ILD</i>	36 (17.5)	41 (19.9)	6 (4.8)	6 (4.8)
<i>Systemic sclerosis-associated ILD</i>	17 (8.3)	7 (3.4)	6 (4.8)	9 (7.2)
<i>Mixed connective tissue disease-associated ILD</i>	4 (1.9)	8 (3.9)	3 (2.4)	4 (3.2)
<i>Other autoimmune ILDs</i>	5 (2.4)	9 (4.4)	5 (4.0)	4 (3.2)
<i>Idiopathic non-specific interstitial pneumonia</i>	34 (16.5)	37 (18.0)	30 (23.8)	24 (19.2)
<i>Unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia</i>	43 (20.9)	34 (16.5)	21 (16.7)	16 (12.8)
<i>Other ILDs (incl. sarcoidosis, exposure-related ILD)</i>	23 (11.2)	24 (11.7)	15 (11.9)	19 (15.2)

Intervention

2x täglich 150mg Nintedanib (Empfehlung mit dem Essen) während mindestens 52 Wochen gegen Placebo.

Bei Auftreten von Nebenwirkungen (AEs) konnte die Dosierung auf 2x täglich 100mg reduziert werden. Bei guter Verträglichkeit konnte die Dosierung nach 4 Wochen (8 Wochen, falls die AE nicht Medikamentenbedingt) wieder erhöht werden.

Primärer Endpunkt

Der Primäre Endpunkt war die jährliche Abnahme der Lungenfunktion, gemessen über die FVC [ml] während 52 Wochen. Es wurde ein statistisch signifikanter Unterschied von Nintedanib zu Placebo von 107ml in der Gesamtpopulation und ein ebenso statistisch signifikanter Unterschied von 128,2ml in der UIP-Co-population beobachtet (*Tabelle 2, Abbildung 3*).

Tabelle 2: Jährliche Abnahme der FVC

	Gesamtpopulation		Subpopulation UIP-artige Fibrosemuster	
	Nintedanib	Placebo	Nintedanib	Placebo
<i>Anzahl der ausgewerteten Patienten</i>	332	331	206	206
<i>Rate* (SE) der Abnahme über 52 Wochen [ml]</i>	-80.8	-187.8	-82.9	-211.1
<i>Vergleich vs Placebo Differenz* [ml]</i>	107.0		128.2	
<i>95%-KI</i>	(65.4, 148.5)		(70.8, 185.6)	
<i>p-Wert</i>	< 0.0001		< 0.0001	

* Basierend auf einem Regressionsmodell mit zufälligen Koeffizienten und den festen kategorialen Effekten von Behandlung, HRCT-Muster, den festen kontinuierlichen Effekten von Zeit, FVC-Ausgangswert [ml] und einschliesslich der Interaktion zwischen Therapie und Zeit und der Interaktion zwischen Ausgangswert und Zeit.

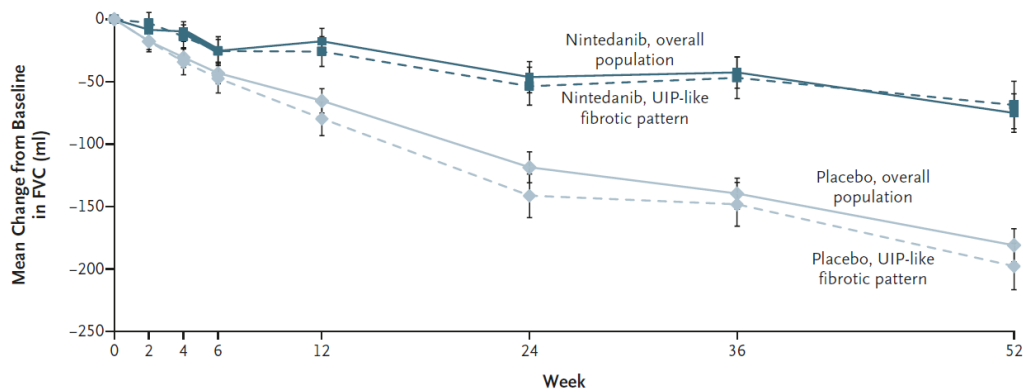


Abbildung 3: Mittlere (SEM) beobachtete Veränderung der FVC [ml] gegenüber Studienbeginn über 52 Wochen in den beiden co-primären Populationen.

Wichtige sekundäre Endpunkte

Der Effekt auf die Quality of Life (QoL) gemessen durch die Veränderung des Wertes des King's Brief Interstitial Lung Disease Questionnaire (K-BILD)

Die adjustierte mittlere Veränderung des K-BILD-Gesamtscores in Woche 52 gegenüber dem Ausgangswert betrug - 0,79 Einheiten in der Placebogruppe und 0,55 in der OFEV-Gruppe. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen lag bei 1,34 (95 %-KI: - 0,31; 2,98; nominaler p-Wert = 0,1115). Die Analyse ergab keinen aussagekräftigen Unterschied in der Veränderung des K-BILD-Wertes.

Effekt auf die QoL gemessen durch die Veränderung des Living with pulmonary fibrosis-Symptomscores (L-PF)

Der adjustierte Mittelwert der absoluten Veränderung des L-PF für den Bereich Dyspnoe in Woche 52 gegenüber dem Ausgangswert betrug in der OFEV-Gruppe 4,28 verglichen mit 7,81 in der Placebogruppe. Der adjustierte mittlere Unterschied zwischen den Gruppen lag bei -3,53 zugunsten von OFEV (95 %-KI: -6,14; -0,92; nominaler p-Wert = 0,0081). Der adjustierte Mittelwert der absoluten Veränderung des L-PF-Symptomscores für den Bereich Husten in Woche 52 gegenüber dem Ausgangswert betrug in der OFEV-Gruppe -1,84 verglichen mit 4,25 in der Placebogruppe. Der adjustierte mittlere Unterschied zwischen den Gruppen lag bei -6,09 zugunsten von OFEV (95 %-KI: - 9,65; -2,53; nominaler p-Wert = 0,0008).

Die Zeit bis zur ersten akuten ILD Exazerbation oder bis zum Tod

Über die gesamte Studiendauer betrug der Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis einer ersten akuten ILD-Exazerbation oder Tod in der OFEV-Gruppe 13,9 % und in der Placebogruppe 19,6 %. Die HR betrug 0,67 (95 %-KI: 0,46; 0,98; nominaler p-Wert = 0,0387), was auf eine Senkung des Risikos für eine erste akute ILD-Exazerbation oder Tod von 33 % bei Patienten unter OFEV verglichen mit Patienten unter Placebo hindeutet.

Überlebensanalyse

Das Sterberisiko war in der OFEV-Gruppe niedriger als in der Placebogruppe. Die HR betrug 0,78 (95 %-KI: 0,50; 1,21; nominaler p-Wert = 0,2594), was eine Senkung des Sterberisikos bei Patienten unter OFEV um 22 % verglichen mit Patienten unter Placebo erkennen ließ.

Studie 2 – Wells, A. U. (2020). Nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases - subgroup analyses by interstitial lung disease diagnosis in the INBUILD trial: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *Lancet*.

Design

Exploratorischen post-hoc analyse: Subgruppenanalyse basierend auf Daten der pivotalen Studie 1

Kontext

Die erfolgte deskriptive Subgruppenanalyse hatte zum Ziel eine Unabhängigkeit des Therapieerfolges mit Nintedanib und dessen Nebenwirkungsprofil von den untersuchten ILD-Subtypen aufzuzeigen.

Dazu wurden für die 2 Co-primären Populationen (Gesamtpopulation und Patienten mit einem HRCT mit UIP-ähnlichem Muster) folgende Analysen des jährlichen FVC-Rückgangs durchgeführt:

- Basierend auf den einzelnen ILD-Diagnosen (in 5 Gruppen zusammengefasst)
- Die Wertung des gesamten Therapieeffektes unter Ausschluss einzelner ILD-Gruppen
- Basierend auf der Aufteilung in zwei Subgruppen:
 - ILD-Diagnosen, welche Differentialdiagnosen zu IPF sein können (HP, uIIP, iNSIP, IPAF dokumentiert als «other fibrosing ILD» im case report)
 - Alle anderen ILD-Diagnosen

Übersicht

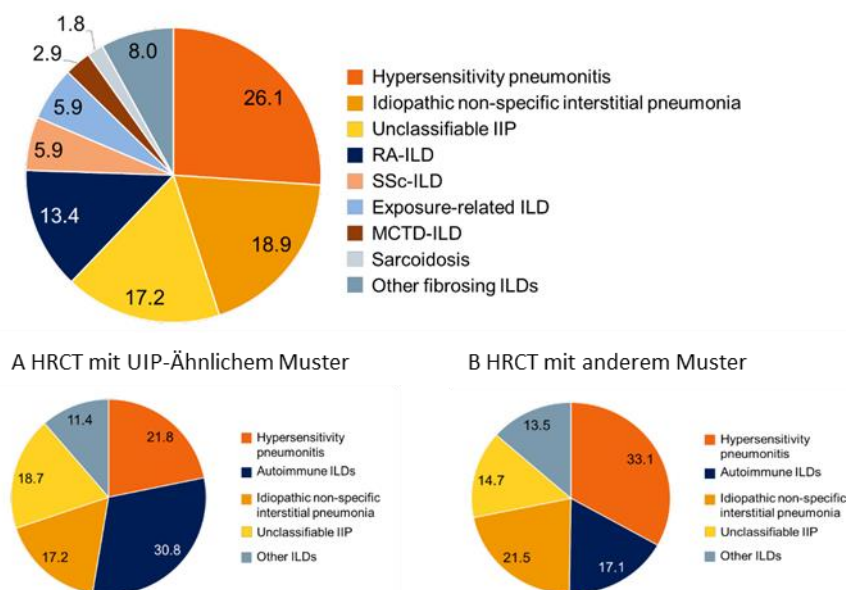


Abbildung 4: ILD Diagnose in 9 Subgruppen (laut case report form) in der Gesamtpopulation und getrennt nach HRCT Muster

Ergebnisse

Die exploratorische Analyse des Therapieeffektes von Nintedanib bei den einzelnen ILD-Subtypen ergab keine signifikanten Unterschiede (Abbildung 5) in beiden Co-primären Populationen.

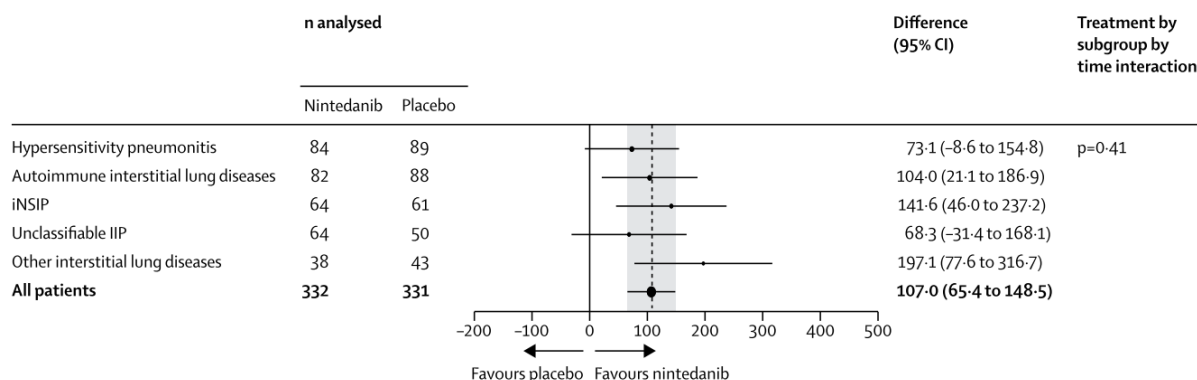


Abbildung 5: Jährliche Rate des FVC-Rückgangs [ml] der einzelnen ILD-Arten (in 5 Gruppen zusammengefasst)

Der Einfluss der zugrundeliegenden ILD-Diagnosen wurde in einem 2. Schritt durch das Ausschliessen der einzelnen Diagnose-Gruppen einer nach der anderen analysiert (Abbildung 6). Auf diese Weise konnte der Einfluss der ausgeschlossenen ILD-Diagnosegruppe auf den Gesamteffekt der Behandlung untersucht werden. Die Parameterschätzungen und Konfidenzintervalle waren in diesen Analysen sehr ähnlich, was dafür spricht, dass der Behandlungseffekt nicht von einer der ILD-Diagnosegruppen bestimmt wurde. Die gleiche Analyse der Daten der Patienten mit einem HRCT mit UIP-Muster ergaben ähnliche Resultate.

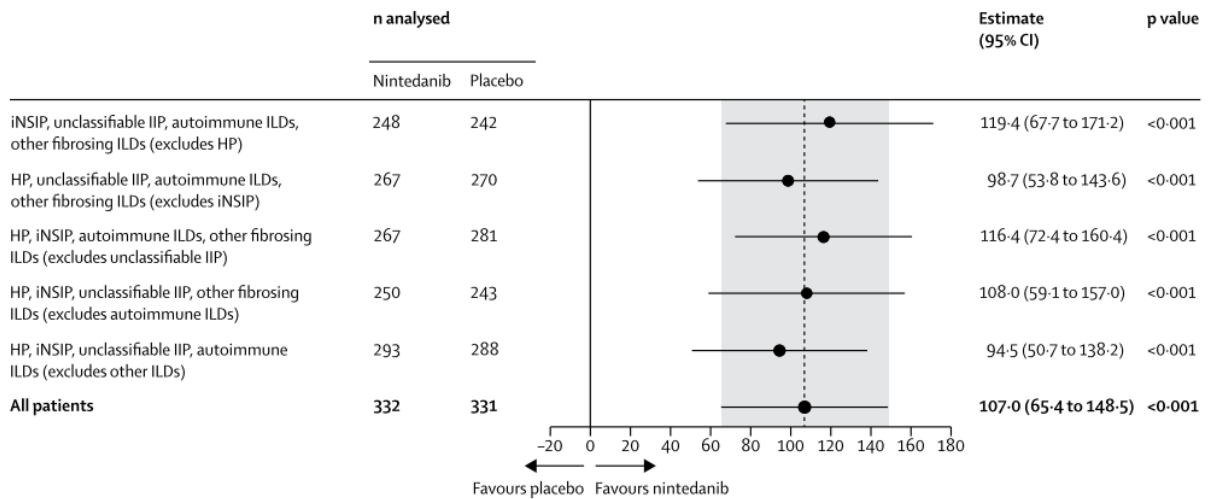


Abbildung 6: Jährliche Rate des FVC-Rückgangs [ml] unter Ausschluss einer der 5 ILD-Diagnosen

In der auf zwei Gruppen basierenden Analyse war die Wirkung von Nintedanib im Vergleich zu Placebo auf den FVC-Rückgang bei Teilnehmern mit einer Diagnose innerhalb der IPF-Differenzialdiagnose-Gruppe, im Vergleich zu allen anderen Teilnehmern der Gesamtpopulation konsistent (Abbildung 7). Ähnliche Ergebnisse wurden auch bei Teilnehmern mit einem UIP-ähnlichen fibrotischen Muster im HRCT beobachtet.

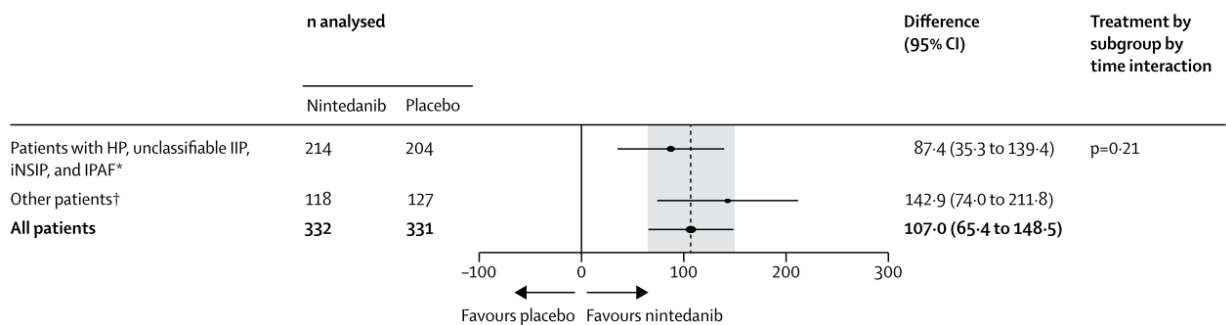


Abbildung 7: Jährliche Rate des FVC-Rückgangs [ml] basierend auf ILD-Diagnosen, welche mögliche IPF-Differenzialdiagnosen sind und allen anderen.

*IPAF basierend auf "selected terms in other fibrosing interstitial lung diseases". †ILD assoziiert mit rheumatoider Arthritis und systemischer Sklerose, mixed connective tissue disease-ILD, Sarkoidose, exposure-related ILDs, und "selected other terms in other fibrosing ILDs".

Fazit von Wells et al.:

„Although all these analyses were exploratory in quantifying the benefits of nintedanib in individual diseases, there was no statistical evidence of a differential treatment effect of nintedanib across ILD subgroups.“

Sicherheit / Verträglichkeit

In der pivotalen Studie und laut Daten, die nach Markteinführung berichtet wurden⁹, waren die häufigsten im Zusammenhang mit der Anwendung von Nintedanib berichteten Nebenwirkungen Diarrhoe, Übelkeit

und Erbrechen, Bauchschmerzen, Appetitverlust, Gewichtsverlust und erhöhte Leberenzyme.

Gastrointestinale und Metabolische Ereignisse

Sehr häufig trat unter Nintedanib eine leichte bis mittelschwere Diarrhoe auf. Diese wurde meistens mit Antidiarrhoika, einer Dosisreduktion oder einer Behandlungsunterbrechung therapiert.

⁹ EMA EPAR 2020 zu OFEV PF-ILD

Tabelle 3: Auftreten von Diarrhoe über 52 Wochen	Placebo [%]	OFEV [%]
Diarrhoe	23.9	66.9
Schwere Diarrhoe	0.9	2.4
Diarrhoe mit nachfolgender Dosisreduktion von OFEV	0.9	16.0
Diarrhoe mit nachfolgendem Absetzen von OFEV	0.3	5.7

Affektionen der Leber und Gallenblase

In der Inbuild-Studie wurden bei 22.6% der mit OFEV und 5.7% der mit Placebo behandelten Patienten Leberenzym erhöhungen (ALT, AST, GGT, ALP) beobachtet. Diese AEs waren reversibel und nicht mit einer klinisch manifesten Lebererkrankung assoziiert.

Gefässerkrankungen

Eine Hemmung des VEGFR ist möglicherweise mit einem erhöhten Blutungsrisiko verbunden. Für die pivotale Studie wurden Patienten mit bekanntem Blutungsrisiko ausgeschlossen. Nach Markteinführung wurden nicht schwerwiegende und schwerwiegende Blutungsereignisse, von denen einige tödlich verliefen, berichtet⁹. Bei der pivotalen Studie war der Anteil an Patienten mit Blutungen zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar. Am häufigsten wurde Epistaxis (Nasenbluten) beobachtet.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Laut Fachinformation wurde bei der Anwendung von Nintedanib über Fälle von Nierenfunktionsstörungen bzw. Nierenversagen berichtet, von denen einige tödlich verliefen.

Weitere Nebenwirkungen nach Häufigkeit:

Sehr häufig: Appetitverlust, Übelkeit, abdominelle Schmerzen, Erbrechen
Häufig: Gewichtsverlust, Kopfschmerzen, Hypertonie, Hautauschlag
Gelegentlich: Thrombozytopenie, Pankreatitis, Hyperbilirubinämie, Pruritus, Alopezie
Häufigkeit nicht bekannt: Aneurysmen und Arteriendissektionen, Nierenversagen

ILD als AE wurde in der Nintedanib-Gruppe weniger häufig beobachtet als unter Placebo (4.8 vs 11.8%). Dies auch bei Husten (9.9 vs. 13.3%) und Dyspnoe (10.8 vs. 13.3%)

In präklinischen Studien wurden Hinweise auf eine Reproduktionstoxizität (embryofetale Letalität und teratogene Wirkung) beobachtet.

Medizinische Leitlinien

Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline

(Stand Mai 2022)

The guideline committee emphasized four points. First, PPF is defined separately from IPF, which was defined in previous guidelines [...]. Second, PPF is not a diagnosis, and the definition of PPF is agnostic to the underlying condition. [...] Third, the criteria for PPF reflect multiple clinical trials because the committee believed that no single trial should guide antifibrotic therapy.

Even though trials used different criteria, they identified populations whose disease progressed similarly. Finally, the criteria for PPF have been associated only with prognosis; it is unclear if they also identify patients best suited for antifibrotic therapy.

PPF wurde durch die Leitlinie wie folgt definiert:

Definition of PPF

In a patient with ILD of known or unknown etiology other than IPF who has radiological evidence of pulmonary fibrosis, PPF is defined as at least two of the following three criteria occurring within the past year with no alternative explanation*:

- 1 Worsening respiratory symptoms
- 2 Physiological evidence of disease progression (either of the following):
 - a. Absolute decline in FVC $\geq 5\%$ predicted within 1 yr of follow-up
 - b. Absolute decline in DL_{CO} (corrected for Hb) $\geq 10\%$ predicted within 1 yr of follow-up
- 3 Radiological evidence of disease progression (one or more of the following):
 - a. Increased extent or severity of traction bronchiectasis and bronchiolectasis
 - b. New ground-glass opacity with traction bronchiectasis
 - c. New fine reticulation
 - d. Increased extent or increased coarseness of reticular abnormality
 - e. New or increased honeycombing
 - f. Increased lobar volume loss

Definition of abbreviations: ILD = interstitial lung disease; IPF = idiopathic pulmonary fibrosis; PPF = progressive pulmonary fibrosis.

*Although it is critical to exclude alternative explanations of worsening features for all patients with suspected progression, this is particularly important in patients with worsening respiratory symptoms and/or decline in DL_{CO} given the lower specificity of these features for PPF compared with FVC and chest computed tomography.

Zu den aktuellen antifibrotischen Therapiemöglichkeiten wird folgendes empfohlen:

Pirfenidone: We recommend further research into the efficacy, effectiveness, and safety of pirfenidone in both 1) non-IPF ILD manifesting PPF in general and 2) specific types of non-IPF ILD manifesting PPF.

Nintedanib: We suggest nintedanib for the treatment of PPF in patients who have failed standard management for fibrotic ILD, other than IPF (conditional recommendation, low quality evidence).

Remarks: Standard management will differ from patient to patient. In many patients it will be immunosuppressive treatment in an attempt to stabilize or reverse initial disease, but this is not a prerequisite, as in some patients, standard management could be antigen remediation or observation. Besides this, it should be acknowledged that in many ILDs, evidence-based guidance for standard of care is lacking; hence, standard of care may vary from region to region.

S2k Leitlinie Idiopathische-Lungenfibrose - Update medikamentöse Therapie (Stand Juli 2022)

Die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin schliesst sich der von der internationalen Leitlinie vorgeschlagenen PPF-Nomenklatur an. Bezüglich der Definition der PPF schreibt sie hingegen:

Die deutsche Leitliniengruppe beurteilt die in der internationalen Leitlinie vorgeschlagene Definition der Progression als zu eng gefasst, insbesondere, weil sie wichtige klinische Indikatoren der Progression außer Acht lässt und weil eine Lungenfunktionsprüfung zur Erfüllung der funktionellen Kriterien bei einigen Patienten, z. B. nach einer Exazerbation, gar nicht mehr durchgeführt werden kann, obwohl eindeutig eine Progression vorliegt. Dadurch könnten relevante Patientengruppen von einer für sie vorteilhaften antifibrotischen Therapie ausgeschlossen werden, weil sie die Progressionskriterien nicht mehr erfüllen können.

Die Diagnosestellung sollte nach Ansicht der Leitlinie durch ein multidisziplinäres ILD-Board stattfinden:

Die multidisziplinäre Diskussion im ILD-Board spielt somit sowohl für die Diagnosefindung als auch für die Feststellung der Progression und damit für die Therapieindikation eine zentrale Rolle. Um dieser Funktion gerecht werden zu können, muss das ILD-Board als Mindestanforderung einen im Bereich ILD erfahrenen Pneumologen und einen Radiologen mit entsprechender Expertise umfassen

Aus Sicht der Leitliniengruppe müssen folgende Voraussetzungen für die Einleitung einer antifibrotischen Therapie bei einer PPF erfüllt sein:

1. *Im HRCT muß eine fibrosierende ILD vorliegen, die mindestens 10 % des Lungenparenchyms erfasst hat.*

2. Für den Nachweis der Progression muß eine klinische, funktionelle oder röntgen-morphologische Verschlechterung während eines angemessenen Zeitraums innerhalb von 24 Monaten vorliegen. In Anlehnung an die Zulassungsrelevante INBUILD-Studie [11] gelten orientierend folgende Kriterien:

entweder

- ein relativer Abfall der FVC $\geq 10\%$

oder

- Nachweis von mindestens zwei der folgenden Kriterien:
 1. Zunahme der respiratorischen Symptome
 2. Relativer FVC-Abfall von $\geq 5\%$ des Sollwertes
 3. Zunahme der Fibrosezeichen im HRCT*
 4. Absoluter Abfall der DLco um $\geq 15\%$ des Sollwertes (DLco)
 5. Einleitung einer Langzeitsauerstofftherapie bei Belastung oder in Ruhe oder dauerhafte Steigerung des Sauerstoffflusses einer bereits bestehenden Langzeitsauerstofftherapie um mindesten 1 l / min nach Maßgabe der aktuellen Langzeit-Sauerstofftherapie Leitlinie [...].
 6. Stationäre Behandlung in Folge zunehmender Atembeschwerden bzw. wegen einer akuten Exazerbation der ILD 7. Abnahme der Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest um ≥ 50 m oder 20 % und / oder Abnahme der minimalen Sauerstoffsättigung während des 6-Minuten-Gehtests um $> 5\%$ und unter 88 % absolut bei Raumluftatmung bzw. konstanter Sauerstoffflussrate

* Radiologische Fibrosezeichen definiert als:

- Zunahme von Ausmaß oder Schweregrad von Traktionsbronchi(ol)ektasen
- Neu auftretende Milchglasverschattung mit Traktionsbronchiektasen
- Neu auftretende feine Retikulationen
- Zunahme von Ausmaß oder Deutlichkeit von Retikulationen
- Neuauftreten oder Zunahme von Honigwabern
- Zunehmender Volumenverlust von Lungenlappen

[...] Für die Feststellung einer PPF ist die multidisziplinäre Diskussion in einem IL-Board massgebend.

Antifibrotischen Therapien:

Die Analyse von 13 Studien zeigte ähnliche, signifikante Effekte der antifibrotischen Therapie bei IPF und nicht- IPF PF-ILD bezüglich der Lungenfunktion; gepoolte Daten zeigten zudem einen signifikanten Effekt auf die Mortalität, der jedoch in der Analyse der nicht-IPF Studien nicht signifikant war (Risk Ratio 0.908 (0.547 – 1.508), $p = 0.71$). Eine kleine ($n = 21$) retrospektive Analyse unterstützte den Einsatz von Nintedanib bei progredienter pleuroparenchymaler Fibroelastose. Zudem wurden mehrere Subanalysen zur INBUILD Studie veröffentlicht, die die bisherige Datenlage unterstützte.

Die Leitlinie empfiehlt die Behandlung von PPF-Patienten mit Nintedanib mit einer 100%igen Konsensstärke:

Qualität der Evidenz

Die Evidenzqualität wurde insgesamt als niedrig gewertet. Diese Einstufung berücksichtigte die niedrigste Evidenzqualität der zwei kritischen Ergebnisse: die Evidenzqualität für die Erkrankungsprogression war moderat, jedoch niedrig für die Mortalität, da es sich um eine einzige randomisierte Studie mit geringer Zahl an Ereignissen handelte.

Inzwischen wurden weitere Daten der INBUILD Studie publiziert, die auch eine signifikante Reduktion der akuten Exazerbationen belegen und es liegen ein systematische Reviews mit Metaanalyse vor, die übereinstimmend zu einer positiven Bewertung kommen, so dass aus Sicht der deutschen Leitliniengruppe eine starke Empfehlung gerechtfertigt ist.

Zu beachten ist, dass sich die Effekte der Therapie in Abhängigkeit vom Subtyp der ILD unterscheiden könnten und dass das Management zukünftig in Abhängigkeit von der zugrundeliegenden ILD bestimmt werden könnte. Allerdings liegen aktuell keine ausreichenden Daten vor, die einen zielgerichteten Ansatz unterstützen würden.

Die Therapie mit Pirfenidon wird empfohlen, sofern eine antifibrotische Therapie mit Nintedanib sich als unzureichend wirksam erwiesen hat oder wegen Nebenwirkungen abgebrochen wurde.

Weitere Leitlinien

Im den Canadian Thoracic Society (CTS) Guidelines von 2018 und 2020 wird bei non-IPF fibrosierenden ILD und CTD-ILD eine der Krankheitsschwere und Risikofaktoren angepasste Pharmakotherapie ohne eine spezifische Therapielinie für antifibrotische Therapien empfohlen. UpToDate erwähnt die antifibrotische Therapie mit Nintedanib bei verschiedenen ILD-Arten (NSIP-, HP- und PM- oder DM-ILD) als weitere Option in der 2. Linie.

Vergleich der Wirksamkeit mit anderen Arzneimitteln

Es wurden keine direkten Vergleiche zwischen verschiedenen Behandlungen der PF-ILD eingereicht und in der Literatur gefunden.

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

In der pivotalen INBUILD Studie konnte für Nintedanib gegenüber Placebo eine signifikante Verminderung des jährlichen FVC-Rückgangs von 107ml in Patienten mit einer als progressiv fibrosierend diagnostizierten ILD gezeigt werden. Bezüglich dem Überleben wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen beobachtet. Die untersuchte Population ist nicht vollständig repräsentativ für alle vom PPF-Phänotyp betroffenen ILD-Subtypen. Das Sicherheitsprofil in der neuen Indikation stimmt grösstenteils mit dem bereits bekannten Profil von der IPF überein.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen zweckmässig:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen

Für die Behandlung der chronisch fibrosierenden ILD mit progressivem Phänotyp werden 2x täglich 1 Kaps. à 150mg, bez. 2x täglich 1 Kaps. à 100mg eingenommen. Eine Packung OFEV enthält jeweils 60 Kapseln à 150mg bez. 100mg. Somit reicht eine Packung für eine Behandlung während einem Monat.

Nintedanib wird als Dauertherapie verabreicht.

Beurteilung durch Zulassungsbehörden

Swissmedic

Unter Aspekte Clinical Review

„[...] gibt es aus klinischer Sicht keine Bedenken zum eingereichten Gesuch.“

Zur Auflage macht Swissmedic in diesem Zusammenhang die Einreichung des finalen Studienberichtes zur INBUILD-ON Studie bis am 20. Juni 2023

EMA EPAR zur neuen Indikation PF-ILD (2020)

Die EMA erwähnt, dass mit Ausnahme der IPF für fibrosierende ILD mit einem progressiven Phänotyp momentan keine zugelassenen Medikationen existieren und somit ein medizinischer Bedarf besteht:

„*Immunosuppressive agents are sometimes used off-label in patients with ILDs. While corticosteroids with or without immunosuppressive drugs were historically chosen as first-line treatment, they may not be effective. Therefore, there is an unmet medical need for an effective therapy for these patients.*“

Zum Therapieplatz hält wird folgendes festgehalten:

„[...] It needs to be highlighted that all patients enrolled to the study needed to show progression of disease despite treatment with unapproved medications used in clinical practice to treat ILD. Therefore, in this study, nintedanib was given as a second line therapy only. Further, the study population was limited to patients with baseline DLCO $\geq 30\%$ and $< 80\%$ and FVC $\geq 45\%$.“

und

„[...] Hence, in the experts' view, the use of OFEV can be started with or without an ongoing background treatment and there is no need to explicitly limit the indication to first or/and second line. Based

on individual patient's situation, the treating physicians should be able to balance the anti-inflammatory and immunosuppressive treatments in order to manage the condition and achieve the key goal, i.e. to halt the progression of the disease. "

Die Diagnose der PF-ILD und Extrapolation auf alle betroffenen ILD-Subtypen wurde von der EMA akzeptiert.

„Following the Ad Hoc Expert Group advice and additional analyses provided by the MAH, the CHMP was reassured by the possibility to extrapolate to the population of patients not included or under-represented in the trial based on the similar progressive pattern and to effectively diagnose patients with a progressive phenotype within the large group of about 200 different ILD pulmonary disorders. The CHMP considered therefore that the indication encompassing all chronic fibrosing ILDs with a progressive phenotype is appropriate and well defined for health care professionals/prescribers and thus could be accepted. [...] However, the CHMP recommended the company to generate further data in the postmarketing setting for the different phenotypes. "

Zur Arzneimittelsicherheit wird erwähnt:

„OFEV should not be used in patients with severe pulmonary hypertension. Close monitoring is recommended in patients with mild to moderate pulmonary hypertension. [...] Overall, the safety findings were consistent with the known safety profile of nintedanib in IPF including post-marketing data.

FDA

Im supplement approval vom 09. März 2019

„ We have completed our review of this application, as amended. It is approved [...]“

Beurteilung durch ausländische Institute

IQWiG und G-BA

„In der Gesamtschau ergibt sich ein positiver Effekt in der Endpunktkategorie Morbidität für den Endpunkt akute Exazerbation oder Tod für Nintedanib im Vergleich zu BSC, dem negative Effekte zu Nebenwirkungen unterschiedlichen Schweregrads gegenüberstehen. Die negativen Effekte betreffen dabei maßgeblich Endpunkte zu gastrointestinalen Nebenwirkungen. [...]“

„ Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit chronischer PF-ILD einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Nintedanib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC.“

Zu Vergleichstherapien:

Der G-BA definiert als Zweckmäßige Vergleichstherapie den «Best supportive care» bestehend aus antifibrotischer Therapie (IPF) und physikalischen Therapien (pulmonale Rehabilitation, Sauerstoff etc.). Immunmodulatorische Therapien werden ausgeschlossen:

„Der Anteil der eingesetzten immunmodulatorischen Therapien in der klinischen Praxis ist in der vorliegenden Indikation aufgrund der fehlenden Zulassung in Deutschland eher gering. "

NICE

„Nintedanib is recommended, within its marketing authorisation, as an option for treating chronic progressive fibrosing interstitial lung diseases (PF-ILD) in adults.

The clinical trial evidence suggests that nintedanib slows the decline of lung function compared with placebo. But, there are uncertainties in the evidence: it is unclear if nintedanib helps people to live longer, and the trial reflects how nintedanib would be used in the NHS in some but not all people with PF-ILD. "

SMC

„nintedanib (OFEV®) is accepted for use within NHSScotland. [...] Nintedanib is likely to be added to existing treatments for PF-ILD and may reduce the use of these. It meets SMC orphan equivalent criteria in this indication. "

Zur Arzneimittelsicherheit:

„Patients with significant pulmonary hypertension and cardiovascular disease were excluded from the INBUILD study. The SPC recommends that nintedanib should not be used in patients with severe pulmonary hypertension and close monitoring is recommended in mild to moderate pulmonary hypertension.2 Caution should be used when treating patients at higher cardiovascular risk including known coronary artery disease. "

NCPE

„Following assessment of the Applicant's submission, the NCPE recommends that nintedanib (OFEV®) not be considered for reimbursement unless cost effectiveness can be improved relative to existing treatments “

HAS

„[...] la Commission considère qu'OFEV (nintédanib) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique actuelle de prise en charge des patients atteints de pneumopathies interstitielles diffuses fibrosantes chroniques avec un phénotype progressif.“

HAS befürwortet eine Therapieeinleitung nur durch Spezialisten

„En raison de la complexité de l'établissement d'un diagnostic de ces maladies et de leur prise en charge, la Commission recommande que la décision d'instauration de traitement par OFEV (nintédanib) soit discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) et que la décision prise soit tracée, puis soumise et expliquée au patient. “

und verlangt weitere Daten zur Anwendung von OFEV in der PF-ILD Indikation

„Compte tenu de l'incertitude sur le bénéfice clinique à attendre du nintédanib dans le traitement des patients atteints d'autres pneumopathies interstitielles diffuses fibrosantes chroniques avec un phénotype progressif, la Commission souhaite que des données observationnelles descriptives de l'exposition d'OFEV (nintédanib) soient apportées dans cette indication sur les caractéristiques des patients traités et l'impact de ce médicament en termes de morbi-mortalité.

Le recours aux cohortes déjà existantes sur cette pathologie, notamment françaises, est encouragé. La Commission souhaite obtenir ces données dans un délai maximum de 5 ans. “

TLV – Aktuell liegt dem BAG keine Beurteilung bezüglich OFEV vor.

Medizinischer Bedarf

In der Schweiz gibt es momentan für die Indikation der PPF keine zugelassenen Therapien. In der Literatur finden sich diverse off-label angewendete Medikationen (Immunmodulatoren, Glucocorticoide) sowie der Einsatz von physikalischen Therapien wie die pulmonale Rehabilitation oder Sauerstoff-Behandlung. Aufgrund der unterschiedlichen Ätiologie welche einer PPF zugrunde liegen kann, werden Patienten mit diesem Krankheitsbild sehr unterschiedlich therapiert.

Es besteht ein hoher medizinischer Bedarf an gut verträglichen und wirksamen Therapien für die Behandlung von progressiv fibrosierenden ILD.

Beurteilung der Zweckmässigkeit

Aufgrund der fehlenden Daten zu Co-Administration von Nintedanib und immunsuppressiven Therapien kann keine definitive Bewertung von Nintedanib im Rahmen einer add-on Therapie gemacht werden. Nach der Einschätzung der EMA und weiteren Instituten wird OFEV dennoch voraussichtlich als add-on Therapie zu den bereits bestehenden Behandlungen verwendet und dementsprechend nicht in eine Behandlungslinie eingegliedert.

Die Diagnosekriterien der PPF und auch die Einsatzkriterien von antifibrotischen Therapien bei der PPF können sich aufgrund der Neuheit der Diagnose relativ rasch ändern. Dies erschwert eine akkurate Einschätzung des Therapieplatzes von OFEV. Die aktuellen Leitlinien empfehlen diesbezüglich eine multidisziplinäre Begutachtung der Patienten durch erfahrene Spezialisten.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- aufgrund des folgenden therapeutischen Quervergleichs (TQV) in der Hauptindikation IPF für OFEV 150mg, 60 Stk ohne Innovationszuschlag:

Präparat, Form, Stärke, Packung	FAP ¹ [Fr.]	Dosierung ²	mg / 5 Jahre	Kosten 5J FAP
OFEV Kaps, 150mg, 60 Stk	Fr. 2'489.98	150mg 2x / T, 5 J	547'500.00	Fr. 151'473.78
ESBRIET Filmtbl, 267mg, 90 Filmtabl	Fr. 882.77	801mg 3x / T, 5 J	4'385'475.00	Fr. 161'105.53
TQV Niveau				Fr. 161'105.53
TQV Preis / mg				Fr. 0.29
TQV Preis				Fr. 2'648.31

¹ gelisteter FAP per 01.12.2023

² tägliche Dosierung nach Fachinformation. Für ESBRIET wurde nur die Erhaltungstherapie für den Vergleich herangezogen.

Die Hauptindikation wurde basierend auf Schätzungen der Zulassungsinhaberin zum Umsatz in den jeweiligen Indikationen bestimmt. Neuere Literatur¹⁰ deutet darauf hin, dass PPF in Europa potentiell die höchsten Prävalenzen aufweist. Frühere Studien^{11,12} weisen jedoch für die IPF die höchsten Patientenzahlen aus. Aufgrund der unklaren Prävalenzen wird die IPF vom BAG befristet weiterhin als Hauptindikation angesehen. Die Zulassungsinhaberin ist verpflichtet bezüglich der zukünftigen Absätze in den jeweiligen Indikationen Buch zu führen und das BAG bei der erneuten Überprüfung nach Befristung über die Effektive Verteilung zu informieren (siehe Auflagen).

- aufgrund des folgenden therapeutischen Quervergleichs (TQV) in der neuen Indikation SSc-ILD für OFEV 150mg, 60 Stk ohne Innovationszuschlag:

PRÄPARAT Form, Stärke, Packung	FAP ¹	Dosierung ²	mg / 5 Jahre	Kosten 5J FAP
OFEV Kaps, 150mg, 60 Stk	Fr. 2'489.98	150mg 2x / T, 5 J	547'500.00	Fr. 151'473.78
ACTEMRA Inj Lös, 162mg / 0.9ml, 4 Pen	Fr. 1'117.12	162mg / Wo, 5 J	42'235.71	Fr. 72'812.29
TQV Niveau				Fr. 72'812.29
TQV Preis / mg				Fr. 0.13
TQV Preis				Fr. 1'196.91

¹ gelisteter FAP per 01.12.2023

² tägliche Dosierung nach Fachinformation. Dosierung ACTEMRA nach UpToDate in Übereinstimmung mit der Fachinformation

- ohne TQV in der neuen Indikation PPF
- unter Berücksichtigung des von der Zulassungsinhaberin eingereichten Auslandpreisvergleichs mit Datum vom 05. Dezember 2023, Preisen aus allen 9 Referenzländern (A, B, D, DK, F, FI, NL, S, UK) und Wechselkursen zu Fr. 0.98/Euro, Fr. 1.13/GBP, Fr. 0.1319/DKK und Fr. 0.0889/SEK. Daraus resultieren für die verschiedenen Packungen folgende Preise:

	APV
Kaps, 100mg, 60 Stk	Fr. 1'615.69
Kaps, 150mg, 60 Stk	Fr. 2'056.15

- APV und TQV werden je hälftig gewichtet,
- es wird basierend auf den Umsatzzahlen nach IQVIA der letzten 3 Jahre ein fiktives Flatpricing generiert mit einer Gewichtung von 30% der 100mg und 70% der 150mg Dosisstärke:

APV		fiktiver flatprice*
100mg	150mg	
Fr. 1'615.69	Fr. 2'056.15	Fr. 1'924.01

* Gewichtung basierend auf den IQVIA verkaufszahlen der letzten 3 Jahre 30% 100mg, 70% 150mg

- die Preise der Hauptindikation IPF werden basierend auf APV und TQV je hälftig gewichtet, die Indikation PPF auf dem APV und die Indikation SSc-ILD basierend auf dem TQV bestimmt. Unpräjudiziell wurden in Übereinstimmung mit der Berechnung bei der Neuaufnahme von OFEV und dessen dreijährlicher Überprüfung 2022 die Berechnungen des wirtschaftlichen Preises nicht nach aktuellem

¹⁰ Hilberg et al. 2022, Epidemiology of interstitial lung diseases and their progressive-fibrosing behaviour in six European countries

¹¹ Nasser et al. 2021, Estimates of epidemiology, mortality and disease burden associated with progressive fibrosing interstitial lung disease in France (the PROGRESS study)

¹² Gagliardi et al. 2022, Real-life prevalence of progressive fibrosing interstitial lung diseases

Handbuch durchgeführt. Für die Ermittlung der wirtschaftlichen Preise wurde jeweils nur der TQV der 150mg Dosisstärke ermittelt und dieser Wert für den Flatprice definiert:

Indikation	Preisbildung	FAP
IPF (H)	APV Flatprice + TQV 150mg	Fr. 2'286.16
PPF	APV Flatprice	Fr. 1'924.01
SSc-ILD	TQV 150mg	Fr. 1'196.91

- mit folgender unpräjudizieller Gewichtung nach Indikation:

Indikation	Gewichtung [%]
IPF	74
PPF	18
SSc-ILD	8

Die Gewichtung basiert auf Schätzungen der ZulassungsinhaberIn basierend auf Prävalenzdaten aus der Literatur um für die Schweiz eine plausible Verteilung zu repräsentieren. Das BAG hat diese geprüft und für plausibel befunden.

- zu einem FAP gewichtet nach Indikation von:

	FAP	PP
Kaps, 100mg, 60 Stk	Fr. 2'133.83	Fr. 2'401.80
Kaps, 150mg, 60 Stk	Fr. 2'133.83	Fr. 2'401.80

- mit einer Limitierung:

„IPF

Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes im Rahmen der erstmaligen Indikationsstellung

Diagnosestellung der idiopathischen Lungenfibrose (IPF) gemäss internationalen Empfehlungen (ATS/ERS) durch spezialisierte Zentren für IPF bzw. durch entsprechend qualifizierte Fachärzte für Pneumologie.

Befristete Limitierung bis 28.02.2026

PF-ILD

Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes im Rahmen der erstmaligen Indikationsstellung

Diagnosestellung von chronischer fibrosierender interstitiellen Lungenerkrankungen (ILDs) mit einem progressiven Phänotyp gemäss internationalen Empfehlungen (ATS/ERS) durch spezialisierte Zentren für Pneumologie bzw. durch entsprechend qualifizierte Fachärzte für Pneumologie. Eine Therapieweiterführung kann durch spezialisierte Zentren für Pneumologie oder Rheumatologie bzw. durch entsprechend qualifizierte Fachärzte für Pneumologie oder Rheumatologie erfolgen.

Befristete Limitierung bis 28.02.2026

SSc-ILD

Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes im Rahmen der erstmaligen Indikationsstellung

Diagnosestellung der mit systemischer Sklerose assoziierten interstitiellen Lungenerkrankung (SSc-ILD) gemäss internationalen Empfehlungen (ATS/ERS/EULAR) durch spezialisierte Zentren für Pneumologie bzw. durch entsprechend qualifizierte Fachärzte für Pneumologie.

Eine Therapieweiterführung kann durch spezialisierte Zentren für Pneumologie oder Rheumatologie bzw. durch entsprechend qualifizierte Fachärzte für Pneumologie oder Rheumatologie erfolgen. “

- mit folgenden Auflagen:

Befristung

- Die Erweiterung der Limitierung erfolgt befristet bis am 28. Februar 2026. Dem BAG ist rechtzeitig vor Ablauf der Befristung (spätestens 6. EAK-Termin 2025) ein vollständiges Neuaufnahmegesuch für die weitere Listung der neuen Indikationen von OFEV ab dem 01. März 2026 einzureichen. Im Rahmen dieser GÄLs werden sämtliche Kriterien der Wirksamkeit, Zweckmassigkeit und Wirtschaftlichkeit erneut überprüft.

Wirksamkeit

- Sollten weitere Wirksamkeits- und Sicherheitsrelevanten Daten verfügbar sein (Finaler Bericht der INBUILD-ON Studie, weitere Studien oder Real-World-Daten) ist die ZulassungsinhaberIn angehalten diese einzureichen sobald verfügbar.

- Sollten die eingereichten Daten neue relevante Aspekte bezüglich schwerer Nebenwirkungen oder fehlender Wirksamkeit zeigen, wird das BAG die WZW-Kriterien nach Artikel 66a KVV sofort neu evaluieren und OFEV gegebenenfalls aus der SL streichen oder die Vergütung einschränken

Wirtschaftlichkeit

- 12 Monate nach Erweiterung der Limitierung ist die Wirtschaftlichkeit von OFEV anhand von APV und TQV zu überprüfen. Hierzu ist dem BAG spätestens zwei Monate vor Ablauf des ersten Jahres des Befristungszeitraumes (01. Januar 2025, mit Rechtsmittelverzicht 01. November 2024) ein Neuaufnahmegesuch mit dem Formular Anhang 4 sowie die entsprechenden Länderbestätigungen einzureichen und Angaben zum TQV zu machen. Es wird im Rahmen dieser Überprüfung keine Änderungen am Berechnungsweg des wirtschaftlichen Preises geben.

Meldepflicht

- Die Zulassungsinhaberin verpflichtet sich, dem BAG (eak-sl-sekretariat@bag.admin.ch) jährlich und im Rahmen der Gesuche um Erweiterung der Limitierung vor Ablauf der Befristung pro Krankenversicherer und pro Indikation, die Anzahl verkaufter Packungen OFEV (aufgeschlüsselt nach Packungsgrösse/Dosisstärke) beglaubigt von ihrer externen Revisionsstelle zu melden. Die Anzahl der via Einzelfallvergütung (Art. 71a-d KVV) vergüteten Packungen sind dabei separat und vollständig auszuweisen. Diese Meldung soll erstmals per 01. März 2025 (mit Rechtsmittelverzicht per 01. Januar 2025) mit einer Meldefrist per 30. Juni 2025 (resp. 31. April 2025) erfolgen.
- Wird die Auflage der Dokumentation der Umsatzzahlen und/oder der Rückzahlung nicht erfüllt, wird die Erweiterung der Limitierung aus der Spezialitätenliste gestrichen.

5 Die Erweiterung der Limitierung ist befristet bis zum 28. Februar 2026.