



(20362) OFEV, Boehringer Ingelheim (Schweiz) GmbH

Erweiterung der Limitierung von OFEV (SSc-ILD) 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 2. Juni 2020 zugelassene Indikation der SSc-ILD.

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Abkürzungen / Begriffe

AE	Adverse events	IPF	Idiopathic pulmonary fibrosis
ALP	Alkalischen Phosphatase	K-BILD	King's Brief Interstitial Lung Disease Questionnaire
ALT	Alaninaminotransferase	MCID	Minimal clinically important differences
AST	Aspartataminotransferase	mRSS	Modifizierter Rodnan-Skin-Score
BSC	Best supportive care	PF-ILD	Progressive fibrosing ILD
CTD-ILD	Connective tissue disease ILD	PPF	Progressive Pulmonary Fibrosis
D _{LCO}	Diffusion capacity of the lungs for carbon monoxide	QoL	Quality of life
FEV1	Forced expiratory pressure in 1 Second	SAE	Severe adverse events
FVC	Forcierte Vitalkapazität	SE	Standard error
GGT	Gammaglutamyltransferase	SEM	Standard error of the mean
HRCT	High Resolution Computed Tomography	SGRQ	St. George's Respiratory Questionnaire
IIP	Idiopathic interstitial pneumonias	SSc	Systemic sclerosis
ILD	Interstitial lung disease	ULN	Upper limit of normal
iNSIP	Idiopathic non-specific interstitial pneumonia	VEGFR	Vascular endothelial growth factor receptor

Definitionen

Der modifizierte Rodnan Skin Score (mRSS) ist eine Bewertung der Hautdicke des Patienten durch klinisches Abtasten anhand einer Skala von 0 bis 3. Die Skala unterscheidet zwischen 0 = normale Haut, 1 = leichte Dicke, 2 = mäßige Dicke und 3 = starke Dicke mit der Unfähigkeit, die Haut in eine Falte zu kneifen. Die Palpation erfolgt für jeden der 17 oberflächlichen anatomischen Bereiche des Körpers: Gesicht, vordere Brust, Bauch, Finger (rechts und links getrennt), Unterarme, Oberarme, Oberschenkel, Unterschenkel, Handrücken und Füße. Die Summe dieser Einzelwerte wird als

Standard of Care

Momentan existieren in der Schweiz keine zugelassenen Behandlungen der SSc-ILD. Therapien mit Immunsuppressiva (Mycophenolat mofetil, Cyclophosphamid, Azathioprin, Tocilizumab - FDA Approved für die Verlangsamung der Rate der Lungenfunktionsabnahme bei SSC-ILD Patienten, Rituximab) zeigten einen moderaten positiven Effekt.

In ein paar wenigen Fällen kann eine haematopoietische Stammzelltransplantation oder eine Lungentransplantation in Betracht gezogen werden.

Studienlage

Die klinische Wirksamkeit von Nintedanib wurde in einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie (SCENSIS) untersucht.

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

Studie 1 – Oliver Distler et al. Nintedanib for Systemic Sclerosis Associated Interstitial Lung Disease (SENSCIS Trial) *N Engl J Med* 2019; 380:2518-28

Design

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

Relevante Einschlusskriterien

- Alter \geq 18 Jahre
- Diagnose SSc (nach Klassifikationskriterien des American college of Rheumatology und European League Against Rheumatism)
- Onset des ersten Raynaud Symptom innerhalb der letzten 7 Jahre
- HRCT mit einer Lungenfibrose von min. 10% (im letzten Jahr)
- FCV \geq 40% des Sollwertes
- DLCO (Hämoglobin-angepasst) zwischen 30-89% des Sollwertes
- Patienten welche seit mehr als 6 Monaten vor Randomisierung stabil mit Prednison (bis zu 10mg/d), Mycophenolat oder Methotrexat therapiert wurden konnten an der Studie teilnehmen.

Relevante Ausschlusskriterien

- IPF-ILD Diagnose
- Signifikante pulmonale Hypertension
- Erhöhte ($>1.5x$) Leberwerte
- Kreatininclearance $<$ 30ml/min, Skleroderme Nierenkrise in der Anamnese
- Chronische Lebererkrankungen
- FEV1 $<$ 0.7 (prä-Bronchodil.)
- $>$ 3 digitale Fingerkuppenulzera
- Blutungsrisiko versch. Ätiologien
- Falls folgende Medikamente eingenommen wurden:
 - Prednison $>$ 10mg/d in den letzten 2 Wochen vor Randomisierung
 - Azathioprin, Hydroxychloroquin, Colchicin, D-penicillamin oder Sulfasalazin in den letzten 8 Wochen vor Randomisierung
 - Cyclophosphamid, Rituximab, Tocilizumab, Abatacept, Leflunomid, Tacrolimus, Tofacitinib, Cyclosporin A, p-Aminobenzoesäure in den letzten 6 Monaten vor Randomisierung

Patienten welche eine hematopoietische Stammzelltransplantation erhielten oder im nächsten Jahr erhalten werden.

Charakterisierung der untersuchten Population

Insgesamt wurden 580 Patienten 1:1 randomisiert, stratifiziert nach dem Status der Antikörper gegen Topoisomerase I (ATA).

Tabelle 1: Charakteristik der Population

	Nintedanib (N=288)	Placebo (N=288)
Alter [J]	54.6 ± 11.8	53.4 ± 12.6
Ausdehnung der Lungenfibrose [%]	36.8 ± 21.8	35.2 ± 20.7
FVC [ml]	2459 ± 736	2541 ± 816
FVC [% des Sollwerts]	72.4 ± 16.8	72.7 ± 16.6
Modified Rodnan skin score	11.3 ± 9.2	10.9 ± 8.8
Unter Mycophenolat-Therapie [%]	48.3	48.6
Unter Methotrexat-Therapie [%]	8	15

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 eine ebenso statistisch signifikanter Unterschied von 128,2ml in der UIP-Co-population beobachtet (Tabelle 2, Abbildung 2).

Tabelle 2: Charakteristik der Population

	Nintedanib	Placebo
Anzahl analysierter Patienten [N]	288	287
Abnahmerate* (SE) über 52 Wochen [ml]	-93.3 (13.5)	-52.4 (13.8)
Vergleich vs. Placebo* [ml]	41.0	
95%-KI	(2.9, 79.0)	
p-Wert	< 0.05	

* 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.

Die Wirkung von OFEV in Bezug auf die Reduktion der jährlichen Rate der FVC-Abnahme war in allen präspezifizierten Sensitivitätsanalysen ähnlich und in den präspezifizierten Subgruppen (z. B. Alter, Geschlecht, Anwendung von Mycophenolat) wurde keine Heterogenität festgestellt.

Darüber hinaus wiesen weniger Patienten in der OFEV-Gruppe eine absolute FVC-Abnahme um > 5 % des Sollwerts auf (20,6 % in der OFEV-Gruppe und 28,5 % in der Placebogruppe; OR = 0,65, p = 0,0287). Die relative FVC Abnahme in ml um > 10 % war zwischen den beiden Gruppen vergleichbar (16,7 % in der OFEV-Gruppe und 18,1 % in der Placebo-Gruppe; OR = 0,91, p = 0,6842). In diesen Analysen wurden fehlende FVC Werte nach 52 Wochen mit dem schlechtesten Wert des Patienten während der Behandlung ersetzt.

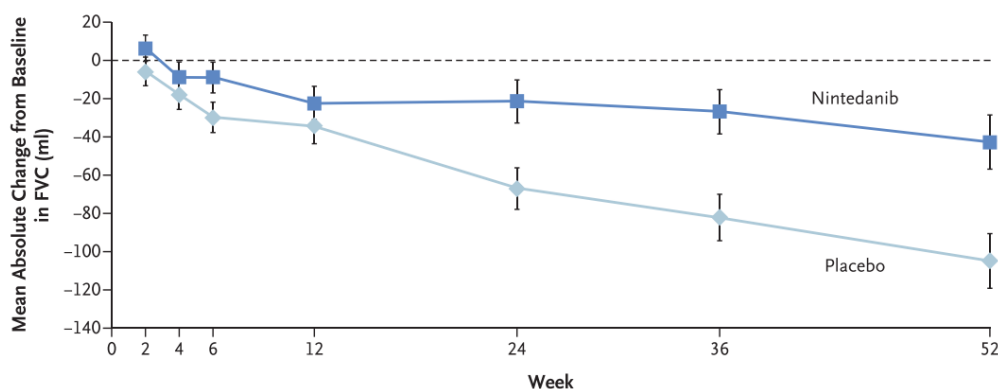


Abbildung 2: Mittlere (SEM) beobachtete Veränderung der FVC [ml] gegenüber Studienbeginn über 52 Wochen.

Eine explorative Analyse der Daten bis zu 100 Wochen (maximale Behandlungsdauer in der SENSICIS-Studie) wies darauf hin, dass die Wirkung unter einer Behandlung mit OFEV auf die Verlangsamung der Progression der SSc-ILD über 52 Wochen hinaus anhielt

Wichtige sekundäre Endpunkte

Absolute Veränderung des modifizierten Rodnan-Skin-Scores (mRSS)

Die adjustierte mittlere absolute Veränderung des mRSS in Woche 52 gegenüber dem Ausgangswert war zwischen der OFEV-Gruppe (-2,17 (95%-KI -2,69, -1,65)) und der Placebogruppe (-1,96 (95%-KI -2,48, -1,45)) vergleichbar. Die adjustierte mittlere Differenz zwischen den Behandlungsgruppen betrug -0,21 (95%-KI -0,94, 0,53; p =0,5785).

Absolute Veränderung im Gesamtscore des St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)

Die adjustierte mittlere absolute Veränderung des SGRQ Gesamtscores in Woche 52 gegenüber dem Ausgangswert war zwischen der OFEV-Gruppe (0,81 (95%-KI -0,92, 2,55)) und der Placebogruppe (-0,88 (95%-KI -2,58, 0,82)) vergleichbar. Die adjustierte mittlere Differenz zwischen den Behandlungsgruppen betrug 1,69 (95%-KI -0,73, 4,12; p = 0,1711).

Überlebensanalyse

Über die gesamte Studie war die Mortalität zwischen der OFEV-Gruppe (N = 10; 3,5 %) und der Placebogruppe (N = 9; 3,1 %) vergleichbar. Über die gesamte Studie ergab die Analyse der Zeit bis zum Tod eine HR von 1,16 (95%-KI 0,47, 2,84; p = 0,7535).

Sicherheit / Verträglichkeit

Die häufigsten im Zusammenhang mit der Anwendung von Nintedanib beschriebenen Nebenwirkungen beinhalteten Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen, abdominelle Schmerzen, Appetitabnahme, Gewichtsabnahme, Blutungen, Erhöhung der Leberenzyme und Hautausschlag in Übereinstimmung mit dem bereits bekannten Sicherheitsprofil. In 40.6% der Fälle gegenüber 5.9% bei Placebo traten mehrere AEs gleichzeitig auf (häufig Diarrhö in Kombination mit min. einem anderem AE).

Schwerwiegende AEs (SAEs) wurden bei 10 Patienten in der Nintedanib-Gruppe und 2 Patienten in der Placebogruppe mit Auftreten von schweren Pneumonien beobachtet. Es konnte jedoch kein Muster zwischen den Pneumonie-Fällen der Nintedanib-Gruppe identifiziert werden.

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.

Tabelle 3: Auftreten von Diarrhoe über 52 Wochen

	Placebo [%]	OFEV [%]
Diarrhoe	31.6	75.7
Schwere Diarrhoe	1.0	4.2
Diarrhoe mit nachfolgender Dosisreduktion von OFEV	1.0	22.2
Diarrhoe mit nachfolgendem Absetzen von OFEV	0.3	6.9

Affektionen der Leber und Gallenblase

In der Inbuild-Studie wurden bei 13.2% der mit OFEV und 3.1% 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, berichtet³. Bei der pivotalen Studie war der Anteil an Patienten mit Blutungen zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar. Am häufigsten wurde Epistaxis (Nasenbluten) beobachtet.

³ EMA EPAR OFEV (SSc-ILD) 2020

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, abdominale Schmerzen, Erbrechen

Häufig: Gewichtsverlust, Kopfschmerzen, Hypertonie, Hautauschlag

Gelegentlich: Thrombozytopenie, Pankreatitis, Hyperbilirubinämie, Pruritus, Alopezie

Häufigkeit nicht bekannt: Aneurysmen und Arteriendissektionen, Nierenversagen

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

Medizinische Leitlinien

Gemäss UpToDate⁴ wird empfohlen die SSc-ILD initial mit Mycophenolat mofetil zu therapieren, sofern eine Therapie aufgrund der Krankheitsprogression angezeigt ist. Alternativ könne initial auch mit Tocilizumab oder Azathioprin behandelt werden. Aufgrund des Nebenwirkungsprofils von Cyclophosphamid soll dieses erst in zweiter Linie eingesetzt werden.

Die Therapie mit Nintedanib oder Rituximab wird von UpToDate im Falle einer progressiven Erkrankung trotz Immunsuppressiver Therapie erwähnt.

Ein aktuelleres europäisches Konsensus Statement⁵ erwähnt Nintedanib als mögliche effektive Therapie für den Beginn oder die Eskalation der SSc-ILD Behandlung.

Vergleich der Wirksamkeit mit anderen Arzneimitteln

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

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

In der pivotalen SCENSCIS Studie konnte für Nintedanib gegenüber Placebo eine signifikante Verminderung des jährlichen FVC-Rückgangs von 41ml in Patienten mit SSc-ILD gezeigt werden. Bezüglich Hautveränderungen (mRSS), QoL (SGRQ) und dem Überleben wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen beobachtet.

Das Sicherheitsprofil in der neuen Indikation stimmt grösstenteils mit dem bereits bekannten Profil der IPF überein. Bei SSc-ILD Patienten wurde eine höhere Inzidenz von gastrointestinalen Nebenwirkungen beobachtet als bei IPF-Patienten unter Nintedanib.

Laut EMA ist eine unkontrollierte offene Verlängerungsstudie (ClinicalTrials.gov-Nummer, NCT03313180) im Gange und wird Langzeitdaten zur Nintedanib-Therapie bei Patienten mit SSc-ILD liefern.

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 eingesetzt.

⁴ UpToDate Treatment and prognosis of ILD in systemic sclerosis

⁵ Hoffmann-Vold et al., 2020

Beurteilung durch Zulassungsbehörden

Swissmedic (unter Aspekte Clinical Review)

„In unserer abschliessenden Begutachtung eingereicherter Dokumente und Stellungnahmen gibt es aus klinischer Sicht keine weiteren Bedenken zum eingereichten Gesuch.“

EMA EPAR zur neuen Indikation PF-ILD (2020)

Im assessment report der EMA wird auf den hohen medizinischen Bedarf an einer Krankheitsmodifizierenden Behandlung der SSc-ILD hingewiesen, da momentan keine zugelassene Therapie besteht.

Zu Nintedanib:

„Treatment with nintedanib was not linked to survival benefits in the study; however, it could be agreed that the study was too short to investigate survival.

[...] Following discussion from the Ad hoc expert meeting, the CHMP agreed that the beneficial effects seen in SENCIS study are clinically meaningful and relevant.“

Zum Sicherheitsprofil

„In general, the safety profile is consistent with the known safety profile of nintedanib.“

Gem. Einschätzung einer von der EMA konsultierten Expertengruppe wird OFEV in der Therapie der SSc-ILD bei progression der Lungenerkrankung eingesetzt werden:

„[...] OFEV can have a place in the disease management as add on or sequential treatment after lung disease progression identification on the established treatment (MMF, anti-inflammatory, etc.). [...]“

Die EMA empfiehlt nach Zulassung die offenen Punkte zum Behandlungseffekt auf die Mortalität, Langzeit-Behandlungserfolg, Krankheitsverlauf, Wechselwirkungen mit anderen Behandlungen und dem Sicherheitsprofil in spezifischen Subgruppen (z.B bei pulmonaler Hypertonie oder Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko) in einer post-marketing Studie zu untersuchen.

„It was acknowledged that the disease progression in SSc-ILD is normally not as fast as in the IPF. The limitation of the pivotal study is that it was designed for SSc-ILD with only 1 year follow up, however the beneficial effects would more likely be demonstrated over a longer duration. However, the beneficial effects in terms of survival, efficacy, quality of life and pattern of disease as well as efficacy and safety especially in patients with PAH are not entirely clear over longer term and would benefit for further characterisation in the post approval setting. Therefore, the MAH agreed to conduct a post approval study and discuss the protocol with the CHMP in the context of a Scientific Advice.“

FDA

Im supplement approval vom 09. Juni 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 ergeben sich ausschließlich negative Effekte unterschiedlichen Ausmaßes für Nintedanib gegenüber einer BSC, jeweils mit der Wahrscheinlichkeit Hinweis. Diese betreffen maßgeblich Endpunkte zu Nebenwirkungen unterschiedlichen Schweregrads, die überwiegend gastrointestinale Nebenwirkungen umfassen. Zwar zeigt sich auch ein negativer Effekt bei der VAS Darmprobleme. Aufgrund der für Nintedanib berichteten gastrointestinalen Nebenwirkungen ist allerdings denkbar, dass der beobachtete negative Effekt bei diesem Endpunkt ebenfalls eher auf die Nebenwirkungen und weniger auf Veränderungen in der krankheitsspezifischen Symptomatik zurückzuführen ist.

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit einer SSc-ILD einen Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Nintedanib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC.“

Der BGA übernimmt diese Einschätzung

„In Anbetracht der positiven Zulassungsentscheidung und unter Abwägung der vorliegenden Daten kommt der G-BA im vorliegenden Fall zu dem Schluss, dass die festgestellten Nachteile von Nintedanib + BSC gegenüber Placebo + BSC nicht zur Ableitung eines geringeren Nutzens führen. In der

Gesamtbewertung kommt der G-BA daher zu dem Ergebnis, dass ein Zusatznutzen von Nintedanib gegenüber BSC für die Behandlung erwachsener Patienten mit SSc-ILD nicht belegt ist. “

Zur Studienpopulation schreibt der GBA

„[...] Die tatsächlichen Studienpatienten wiesen jedoch hinsichtlich der FVC im Mittel noch ca. 75% des Sollwerts auf und sind daher in ihrer Lungenfunktion als nur wenig eingeschränkt anzusehen. Die eingeschlossenen Patienten wiesen insgesamt ein eher frühes Stadium der SSc-ILD auf. “

HAS

Zur SCENCIS Studie wird folgendes hervorgehoben:

„It should be highlighted that the efficacy and safety data were only obtained in patients with a pulmonary fibrosis extension of more than 10%, confirmed with the following respiratory function criteria: FVC \geq 40% and DLCO \geq 30%. “

HAS empfiehlt eine Vergütung durch die OKP von 30%.

„Considering:

- demonstration in a phase 3, randomised, double-blind study of the superiority of OFEV (nintedanib) compared to placebo but with a moderate effect size on an intermediate but clinically relevant primary endpoint (difference of 40.95 ml/year between the two groups for the annual rate of decline in forced vital capacity);
- its satisfactory safety, marked primarily by diarrhoea, and experience of its use in other interstitial lung diseases;
- the medical need in this rare disease in the absence of a therapeutic alternative with an MA; but the absence of:
 - robust data in terms of survival of treated patients;
 - robust data in terms of quality of life in these diseases that significantly impact this;
 - long-term data in diseases that, nonetheless, progress slowly;

the Committee considers that OFEV provides a minor clinical added value (CAV IV) in the current care pathway for the treatment of patients with systemic sclerosis associated interstitial lung disease (SSc-ILD). “

NICE, SMC, NCPE, TLV - Aktuell liegen dem BAG keine Beurteilungen bezüglich OFEV vor.

Medizinischer Bedarf

In der Schweiz gibt es momentan für die Indikation «SSc-ILD» keine zugelassenen Therapien. In der Literatur finden sich diverse off-label angewendete Medikationen (Mycophenolat mofetil, Cyclophosphamid, Tocilizumab) sowie der Einsatz von physikalischen Therapien wie die pulmonale Rehabilitation oder Sauerstoff-Behandlung.

Es besteht ein hoher Medizinischer Bedarf an verträglichen und wirksamen Therapien der ILD unter systemischer Sklerose.

Beurteilung der Zweckmässigkeit

Aufgrund der fehlenden Daten zur Co-Administration und fehlenden direkten Vergleichen 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.

Aktuell bestehen noch nicht allgemein durch Leitlinien empfohlene Richtlinien zum Einsatz von Nintedanib bei der SSc-ILD. Entsprechend kann der Platz in der Therapie für OFEV nicht abschliessend beurteilt werden. 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	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 Literatur⁶ deutet darauf hin, dass PPF in Europa potentiell die höchsten Prävalenzen aufweist. Frühere Studien^{7,8} 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

⁶ Hilberg et al. 2022, Epidemiology of interstitial lung diseases and their progressive-fibrosing behaviour in six European countries

⁷ Nasser et al. 2021, Estimates of epidemiology, mortality and disease burden associated with progressive fibrosing interstitial lung disease in France (the PROGRESS study)

⁸ 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.