



**(20362), OFEV, Boehringer Ingelheim (Schweiz) GmbH**  
60 Weichkapseln à 100 mg oder 150 mg Nintedanib  
**Neuaufnahme in Spezialitätenliste per 1. September 2015**

## 1 Zulassung Swissmedic

Ofev wurde von Swissmedic per 13. August 2015 mit folgender Indikation zugelassen:

„Ofev ist für die Behandlung der idiopathischen Lungenfibrose (IPF) und zur Verlangsamung des Fortschreitens der Erkrankung indiziert.“

## 2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

**Studie Nr. 1: TOMORROW Studie: Richeldi, L., et al., Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med, 2011. 365(12): p. 1079-87.**

Die Resultate der Phase II Studie unterstützen Nintedanib 150 mg zweimal täglich als Standarddosierung für die Phase III Studien.

**Studie Nr. 2&3: IMPULSIS-1 und INPULSIS-2: Richeldi, L., et al., Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med, 2014. 370(22): p. 2071-82.**

In den beiden randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studien mit identischem Design war die jährliche Abnahme der forcierten Vitalkapazität (FVC) bei mit Nintedanib behandelten Patienten signifikant geringer ausgeprägt als bei mit Placebo behandelten Patienten. In der präspezifizierten gepoolten Analyse betrug die Abnahme -113,6 ml unter Nintedanib gegenüber -223,5 ml unter Placebo (Differenz 109,9 ml [95 % KI: 75,9; 144,0];  $p < 0,0001$ ). Der Behandlungseffekt war in beiden Studien konsistent.

Darüber hinaus konnten unter Nintedanib statistisch signifikante Verbesserungen bezüglich der Änderung der FVC in Woche 52 gegenüber dem Ausgangswert oder bezüglich des Anteils der Patienten mit einer absoluten Abnahme der FVC in % des Sollwerts von nicht mehr als 5 % oder 10 % in der FVC-Responder-Analyse beobachtet werden.

In der Studie INPULSIS-2 war das Risiko für eine vom Prüfarzt berichtete erste akute IPF-Exazerbation über den Zeitraum von 52 Wochen bei mit Nintedanib behandelten Patienten signifikant geringer als unter Placebo. In der Studie INPULSIS-1 gab es keine Differenz zwischen den Behandlungsgruppen. In der gepoolten Analyse war das Risiko für eine vom Prüfarzt berichtete erste akute Exazerbation mit Nintedanib numerisch geringer im Vergleich zu Placebo; das Risiko für erste verifizierte akute Exazerbationen konnte allerdings statistisch signifikant um gesenkt werden (HR 0,32 [95 % KI: 0,16; 0,65];  $p = 0,001$ ).

In einer post-hoc Analyse der gepoolten Mortalitätsdaten aus den drei Zulassungsstudien, die im März 2015 anlässlich des Jahreskongresses der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie vorgestellt worden ist, konnten Trends einer tieferen Mortalität, sei es jeglicher Ursache oder respirationsbedingt, zugunsten von Nintedanib im Vergleich zu Placebo aufgezeigt werden. Die on-treatment Mortalität fiel unter Nintedanib im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant tiefer aus (HR 0.57 [95% KI: 0.34; 0.97]; p=0.0274).

### **3 Beurteilung der Zweckmässigkeit**

Die Zweckmässigkeit von Ofev ist aus folgenden Gründen gegeben:

#### **Sicherheit/Verträglichkeit:**

Die häufigsten im Zusammenhang beschriebenen unerwünschten Nebenwirkungen waren gastrointestinale Ereignisse. In den INPULSIS-Studien trat eine Diarrhö bei 62,4 % der Patienten unter dem Verum und bei 18,4 % der mit Placebo behandelten Patienten auf. Diese unerwünschte Wirkung trat bei den meisten Patienten in den ersten 3 Behandlungsmonaten auf und konnte in der Regel mit angemessener Hydrierung und Antidiarrhoika wie beispielsweise Loperamid behandelt werden.

In der Nintedanib-Gruppe erlitt ein höherer Prozentsatz der Patienten (1,5 %) einen Myokardinfarkt als in der Placebogruppe (0,4 %). Vorsicht ist daher geboten bei der Behandlung von Patienten mit einem höheren kardiovaskulären Risiko, einschliesslich bekannter koronarer Herzkrankheit. Die Einnahme von Ofev war auch mit einer Erhöhung der Leberenzyme und des Bilirubins assoziiert. Deren Blutspiegel sollten vor Beginn der Behandlung und anschliessend periodisch oder wenn klinisch indiziert überprüft werden. Gegebenenfalls muss die Dosis reduziert oder die Therapie mit Ofev unterbrochen werden und der Patient engmaschig überwacht werden.

#### **Dosisstärken/Packungsgrössen/Dosierung:**

Die empfohlene Dosierung beträgt 150 mg zweimal täglich im Abstand von 12 Stunden. Die Kapseln werden unzerkaut mit Wasser und Nahrung eingenommen. Eine Tagesdosis von 300 mg sollte nicht überschritten werden.

Für die temporäre Dosisreduktion bei Verträglichkeitsproblemen wird zusätzlich eine Dosisstärke von 100 mg angeboten. In den INPULSIS-Studien mussten 26.5-29.2 % der Patienten die Dosis reduzieren. Für beide Dosisstärken werden Monatspackungen zu 60 Weichkapseln angeboten.

#### **Medizinischer Bedarf:**

Die idiopathische Lungenfibrose ist eine seltene Krankheit, für die bislang keine kurative Behandlung zur Verfügung steht. Die mittlere Überlebenszeit nach bestätigter Diagnose beträgt lediglich 2-3 Jahre. Eine Lungentransplantation als erfolgversprechendste Behandlungsoption kommt nur bei Patienten in Frage, die aufgrund ihrer körperlichen Verfassung in der Lage sind, sich einer grossen Operation zu unterziehen. Ofev scheint die Progression zu verlangsamen und geniesst in der Schweiz Orphan Drug Status.

### **4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit**

Das BAG beurteilt die Wirtschaftlichkeit von Arzneimitteln in der Regel aufgrund des Vergleichs mit dem Preis der Referenzländer (Auslandpreisvergleich [APV]) sowie aufgrund des Vergleichs mit dem Preis und der Wirksamkeit anderer Arzneimittel (Therapeutischer Quervergleich [TQV]). Nach Artikel 71 der Verordnung vom 27. Juni 1995 über die Krankenversicherung (KVV; SR 832.102) veröffentlicht das BAG keine Informationen bezüglich des APV.

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- mit einer Limitierung:

*"Diagnosestellung der idiopathischen Lungenfibrose (IPF) gemäss internationalen Empfehlungen (ATS/ERS) durch spezialisierte Zentren für IPF bzw. durch entsprechend qualifizierte Fachärzte für Pneumologie. Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes im Rahmen der erstmaligen Indikationsstellung."*

- ohne therapeutischen Quervergleich, da derzeit keine wirksame und zweckmässige Vergleichstherapie herangezogen werden kann,
- ohne Innovationszuschlag,
- zu folgenden Preisen:

<b>Galenische Form</b>	<b>Fabrikabgabepreis (FAP)</b>	<b>Publikumspreis (PP)</b>
60 Weichkapseln à 100 mg	Fr. 3076.47	Fr. 3399.40
60 Weichkapseln à 150 mg	Fr. 3076.47	Fr. 3399.40

## **5 Befristung**

Die Neuaufnahme ist befristet bis zum 31. August 2017.