

IQWiG-Berichte – Nr. 290

**Nintedanib –
Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A15-01
Version: 1.0
Stand: 30.03.2015

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Nintedanib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

02.01.2015

Interne Auftragsnummer:

A15-01

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:

- Marcus Wiedmann, Abteilung für Innere Medizin I, St. Marien Krankenhaus Berlin

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Marco Jost
- Lars Beckmann
- Catharina Brockhaus
- Andreas Gerber-Grote
- Tatjana Hermanns
- Thomas Kaiser
- Florina Kerekes
- Sarah Mostardt
- Regine Potthast
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter: Nintedanib, Karzinom – Nichtkleinzelliges Lungen-, Nutzenbewertung

Keywords: Nintedanib, Carcinoma – Non-Small-Cell Lung, Benefit Assessment

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	viii
Abkürzungsverzeichnis	ix
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	9
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	9
2.3.1 Eingeschlossene Studien	10
2.3.2 Studiencharakteristika	10
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	18
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte	18
2.4.2 Verzerrungspotenzial.....	19
2.4.3 Ergebnisse	21
2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	28
2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	34
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	34
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	38
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien	41
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	43
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3A, Abschnitt 3.1).....	43
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4A)	43
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	43
2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	44
2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	46
2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	46
2.7.2.3.2 Studienpool	47

2.7.2.4	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	47
2.7.2.4.1	Studiendesign und Population.....	47
2.7.2.4.2	Verzerrungspotenzial	49
2.7.2.4.3	Ergebnisse	51
2.7.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	58
2.7.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	58
2.7.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	58
2.7.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	58
2.7.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	58
2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	59
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	59
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	59
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	60
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	60
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	60
3	Kosten der Therapie	61
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3A, Abschnitt 3.2).....	61
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	61
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	61
3.1.3	GKV-Patienten in der Zielpopulation	61
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	63
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3A, Abschnitt 3.3).....	63
3.2.1	Behandlungsdauer	64
3.2.2	Verbrauch	64
3.2.3	Kosten.....	64
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	65
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	65

3.2.6	Versorgungsanteile	66
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	66
4	Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.....	67
4.1	Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1).....	67
4.2	Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)	67
4.3	Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3A, Abschnitt 3.4) ..	67
5	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	68
5.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	68
5.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	68
5.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	69
5.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	70
5.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	71
6	Literatur	74
Anhang A – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben.....		77
Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....		78
Anhang C – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)		82

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Zweckmäßige Vergleichstherapie zur Nutzenbewertung von Nintedanib.....	3
Tabelle 3: Nintedanib + Docetaxel – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	8
Tabelle 4: Zweckmäßige Vergleichstherapie zur Nutzenbewertung von Nintedanib.....	9
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel.....	10
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel.....	11
Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel, Studie LUME-Lung 1.....	12
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel.....	15
Tabelle 9: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel.....	15
Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel.....	17
Tabelle 11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel.....	18
Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel.....	19
Tabelle 13: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel	20
Tabelle 14: Ergebnisse (Gesamtüberleben) – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel.....	21
Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidität: Symptomatik) – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel.....	22
Tabelle 16: Ergebnisse (Morbidität: EQ-5D VAS) – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel.....	23
Tabelle 17: Ergebnisse (gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel.....	24
Tabelle 18: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel.....	25
Tabelle 19: Subgruppen: Endpunkt Gesamtüberleben, RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel.....	29
Tabelle 20: Subgruppen: Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik (EORTC QLQ- C30) nach Merkmal Hirnmetastasen und Bevacizumab-Vorbehandlung – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel.....	30

Tabelle 21: Subgruppen: Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik (EORTC QLQ-LC13) nach Merkmal Bevacizumab-Vorbehandlung – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel	31
Tabelle 22: Subgruppen: Nebenwirkungen CTCAE-Grad ≥ 3 nach Merkmal Geschlecht – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel	33
Tabelle 23: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Nintedanib + Docetaxel vs. Docetaxel	35
Tabelle 24: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Nintedanib + Docetaxel im Vergleich zu Docetaxel	39
Tabelle 25: Nintedanib + Docetaxel – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens..	40
Tabelle 26: Nintedanib + Docetaxel – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens..	68
Tabelle 27: Anzahl der GKV Patienten in der Zielpopulation	69
Tabelle 28: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	70
Tabelle 29: Häufige UE (≥ 10 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel	78
Tabelle 30: Häufige SUE (≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel	79
Tabelle 31: schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3 , ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel	80
Tabelle 32: UE, die zum Abbruch führten (≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel	81

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Studiendesign der Studie LUME-Lung 1 (Nintedanib + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel)	13
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben (Patienten mit Adenokarzinomhistologie) – Nintedanib + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel	77

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALK	Anaplastic Lymphoma Kinase (Anaplastische Lymphomkinase)
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AP	Alkalische Phosphatase
AST	Aspartat-Aminotransferase
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor)
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EQ-5D	Euro Quality of Life - 5 Dimensions
EQ-VAS	Euro Quality of Life - Visual Analogue Scale
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
MW	Mittelwert
NSCLC	non-small cell lung cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)
PFS	progression-free survival (progressionfreies Überleben)
PT	Preferred Term (Bevorzugte Bezeichnung)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire-Core 30
QLQ-LC13	Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
RMP	risk-management plan
RR	relatives Risiko
SD	standard deviation (Standardabweichung)
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	Visual Analogue Scale (Visuelle Analogskala)

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Nintedanib gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 02.01.2015 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der die Nutzenbewertung zur Anhörung stellt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an die Anhörung.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und ggf. zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu dieser Bewertung durch. 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.

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

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 6 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 5 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3A, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4A (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	
Abschnitte 4.1 bis 4.3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 1 (Zusammenfassung der Aussagen im Dossier) ▪ Modul 2 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete) ▪ Modul 3A, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung)
Kapitel 5 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 5.1 bis 5.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Die Kommentierung der Angaben im Dossier des pU erfolgte unter Berücksichtigung der Anforderungen, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

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

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Nintedanib gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 02.01.2015 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Nintedanib in Kombination mit Docetaxel im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit Adenokarzinomhistologie nach Erstlinienchemotherapie.

Der G-BA hat die in Tabelle 2 dargestellte zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Tabelle 2: Zweckmäßige Vergleichstherapie zur Nutzenbewertung von Nintedanib

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Kombinationstherapie mit Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem NSCLC mit Adenokarzinomhistologie nach Erstlinienchemotherapie	Chemotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed <u>oder</u> Gefitinib oder Erlotinib (nur für Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen) <u>oder</u> Crizotinib (nur für Patienten mit aktivierenden ALK-Mutationen)
<p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>ALK: Anaplastic lymphoma kinase; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom</p>	

Die vorliegende Nutzenbewertung wurde gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt. Der pU folgt der Festlegung des G-BA und wählt aus den genannten Alternativen eine Chemotherapie mit Docetaxel als Vergleichstherapie.

Die Bewertung erfolgte bezüglich patientenrelevanter Endpunkte und auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Evidenz.

Ergebnisse

In die Bewertung ging die Studie LUME-Lung 1 (Zulassungsstudie von Nintedanib) ein.

Studiencharakteristika

Die LUME-Lung 1-Studie ist eine noch nicht abgeschlossene, randomisierte, multizentrische, doppelblinde Zulassungsstudie. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen und / oder metastasierten NSCLC des Stadiums IIIB oder IV nach AJCC (American Joint Committee on Cancer) oder Patienten mit rezidiviertem NSCLC jeweils nach einer Erstlinienchemotherapie. Da Nintedanib in Kombination mit Docetaxel nur für Patienten mit Adenokarzinomhistologie zugelassen ist, wurde für die vorliegende Nutzenbewertung lediglich die entsprechende Teilpopulation dieser Patienten berücksichtigt.

Die Krankheitsschwere der Patienten zu Studienbeginn musste einem Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 entsprechen. Patienten mit mehr als einer vorhergehenden Chemotherapie für das fortgeschrittene und / oder metastasierte oder rezidierte NSCLC waren von der Studie ausgeschlossen.

Die Patienten wurden randomisiert im Verhältnis 1:1 einer Behandlung mit Nintedanib + Docetaxel oder Placebo + Docetaxel zugeteilt. Insgesamt wurden 1314 Patienten randomisiert (Nintedanib + Docetaxel: 655 Patienten; Placebo + Docetaxel: 659 Patienten). Von diesen Patienten wiesen 658 (ca. 50 %) ein Adenokarzinom auf (Nintedanib + Docetaxel: 322 Patienten; Placebo + Docetaxel: 336 Patienten).

Nintedanib wurde in einer Dosis von zweimal täglich 200 mg an den Tagen 2 bis 21 jedes 21-tägigen Behandlungszyklus eingesetzt. Die Placebo-Gabe im Vergleichsarm erfolgte analog zum Interventionsarm. In beiden Behandlungsgruppen wurde Docetaxel in einer Dosierung von 75 mg/m² intravenös an Tag 1 jedes 21-tägigen Behandlungszyklus verabreicht.

Die Studienmedikation sollte fortgesetzt werden bis nichtakzeptable unerwünschte Ereignisse (UE) auftraten, eine Krankheitsprogression festgestellt wurde oder bis zur Ablehnung einer Weiterbehandlung durch Arzt oder Patient. Die Patienten konnten in diesen Fällen andere Antikrebstherapien nach einer Krankheitsprogression beginnen.

Primärer Endpunkt der Studie LUME-Lung 1 war das progressionsfreie Überleben (PFS). Die Daten aller Patienten flossen auch nach der Beendigung der Studienmedikation in die Auswertung des Gesamtüberlebens ein. Die Erhebung anderer Daten erfolgte endpunktspezifisch über das Behandlungsende hinaus. UE wurden bis 28 Tage nach dem Behandlungsende erhoben. Daten zur Symptomatik und Lebensqualität wurden bis zur ersten Follow-up Visite ca. 6 bis 8 Wochen nach Beendigung der Studienmedikation erfasst.

Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die Studie LUME-Lung 1 als niedrig eingestuft. Aus dieser Studie konnten maximal Hinweise, z. B. auf einen Zusatznutzen, abgeleitet werden. Aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungsdauern, die sich aus den unterschiedlichen Behandlungsdauern zwischen dem Nintedanib + Docetaxel-Arm und dem Placebo + Docetaxel-Arm (mediane Behandlungszeiten: 4,3 Monate im

Nintedanib + Docetaxel-Arm und 3,0 Monate im Placebo + Docetaxel-Arm) und der jeweiligen Nachbeobachtung ergeben, werden die Studienergebnisse für alle Endpunkte – außer dem Gesamtüberleben – mit einem hohen Verzerrungspotenzial bewertet.

Ergebnisse

Mortalität

In der Studie LUME-Lung 1 zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben zwischen Nintedanib + Docetaxel und Placebo + Docetaxel. Zusätzlich zeigte sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Vorliegen von Hirnmetastasen. Daraus ergibt sich für Patienten ohne Hirnmetastasen ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Nintedanib + Docetaxel im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Patienten mit Hirnmetastasen gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, ein Zusatznutzen ist für diese Patienten damit nicht belegt.

Morbidität (Symptome)

Die Morbidität der Patienten wurde mit den Symptomskalen der krankheitsspezifischen Fragebögen European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire-Core 30 (QLQ-C30) und EORTC Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13 (QLQ-LC13) erfasst.

Für die Endpunkte **Diarrhö** und **Übelkeit und Erbrechen** zeigte sich für die Zeit bis zur Verschlechterung des Symptoms jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Placebo + Docetaxel. Daraus ergibt sich für beide Symptome ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Nintedanib + Docetaxel im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, wobei dieser Anhaltspunkt aufgrund von Effektmodifikationen bei Übelkeit und Erbrechen nur für Patienten mit Hirnmetastasen gilt.

Für den Endpunkt **Schmerzen (Arm/Schulter)** zeigte sich für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nintedanib + Docetaxel. Das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt nicht mehr als geringfügig. Für die Endpunkte **Schmerzen (Brust)**, **Schmerzen** und **Schmerzen (andere Bereiche)** zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Insgesamt ergab sich für keinen Endpunkt aus dem Bereich „Schmerzen“ ein Zusatznutzen für Nintedanib + Docetaxel im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Für den Endpunkt **Appetitverlust** zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für diesen Endpunkt zeigte sich aber ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Vorliegen von Hirnmetastasen. Hieraus ergibt sich für die Gruppe der Patienten mit Hirnmetastasen zu Studienbeginn ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Nintedanib + Docetaxel im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Patienten ohne Hirnmetastasen ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, ein Zusatznutzen ist damit für diese Patienten nicht belegt.

Für den Endpunkt **Obstipation** zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für diesen Endpunkt zeigte sich aber ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Bevacizumab-Vorbehandlung. Hieraus ergibt sich für Patienten mit Bevacizumab-Vorbehandlung ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nintedanib + Docetaxel im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Patienten ohne Bevacizumab-Vorbehandlung ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, ein Zusatznutzen ist damit für diese Patienten nicht belegt.

Für die Endpunkte **Dyspnoe, Fatigue, Schlaflosigkeit, Bluthusten, Haarausfall, Husten, Mundschmerzen, periphere Neuropathie** und **Schluckbeschwerden** zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nintedanib + Docetaxel im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit für diese Endpunkte nicht belegt.

Morbidität (Gesundheitszustand)

Der Gesundheitszustand wurde mit der visuellen Analogskala (VAS) zur Selbstbewertung des aktuellen Gesundheitszustandes aus dem Euro Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D) bestimmt. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nintedanib + Docetaxel im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten wurde mit den Symptomskalen des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-LC13 erhoben. Ausgewertet wurde die Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Für die Endpunkte **globaler Gesundheitsstatus, emotionale Funktion, kognitive Funktion, körperliche Funktion, Rollenfunktion** und **soziale Funktion** zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nintedanib + Docetaxel im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit für diese Endpunkte nicht belegt.

Nebenwirkungen

Hinsichtlich der Endpunkte **SUE** und **Abbruch wegen UE** zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen größeren oder geringeren Schaden von Nintedanib + Docetaxel im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Endpunkte, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Für den Endpunkt **schwere UE** (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für diesen Endpunkt zeigte sich aber ein

Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht. Hieraus ergibt sich für die Gruppe der weiblichen Patienten ein Anhaltspunkt für einen größeren Schaden für die Behandlung mit Nintedanib + Docetaxel im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für männliche Patienten ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen größeren bzw. geringeren Schaden von Nintedanib + Docetaxel im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

In der Gesamtschau ergeben sich positive und negative Effekte unterschiedlicher Ergebnissicherheit und Ausmaß, teilweise für verschiedene Subgruppen. Die positiven Effekte zeigen sich für Patienten ohne Hirnmetastasen in der Endpunktkategorie Mortalität und – für Patienten mit Bevacizumab-Vorbehandlung – in der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome. Negative Effekte liegen in den Endpunktkategorien nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome sowie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen jeweils für verschiedene Subgruppen vor.

Die Abwägung der positiven und negativen Effekte wird im Folgenden getrennt für Patienten mit und ohne Hirnmetastasen zu Studienbeginn vorgenommen.

Patienten ohne Hirnmetastasen

Für Patienten ohne Hirnmetastasen gibt es einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Nintedanib + Docetaxel für den Endpunkt Gesamtüberleben. Dieser ist aufgrund der Endpunktkategorie Mortalität und der höheren Ergebnissicherheit für diese Patientengruppe aufseiten der positiven Ergebnisse maßgebend. Dem steht aufseiten der negativen Effekte maßgeblich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen mit Ausmaß beträchtlich für den Endpunkt Diarrhö (Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome) gegenüber. Die negativen Effekte können aufgrund der Ergebnissicherheit die positiven Effekte nicht infrage stellen, sodass sich für Patienten ohne Hirnmetastasen insgesamt ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Nintedanib + Docetaxel im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt.

Patienten mit Hirnmetastasen

Für Patienten mit Hirnmetastasen liegen mehrere negative Effekte gleicher Ergebnissicherheit (Anhaltspunkt) vor. Aufgrund des Ausmaßes ist der Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen mit Ausmaß beträchtlich maßgebend. Dem steht auf Seiten der positiven Effekte ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen (Endpunktkategorie nicht schwere / nicht schwerwiegende Symptome) gegenüber, der allerdings nur für die Subgruppe der Patienten mit Bevacizumab-Vorbehandlung gilt. Aus diesem Grund ist der positive Effekt nicht geeignet, die negativen Effekte aufzuwiegen, sodass sich für Patienten mit Hirnmetastasen insgesamt ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Nintedanib + Docetaxel im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Nintedanib + Docetaxel.

Tabelle 3: Nintedanib + Docetaxel – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Subgruppe	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Kombinationstherapie mit Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem NSCLC mit Adenokarzinomhistologie nach Erstlinienchemotherapie	Chemotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed oder Gefitinib oder Erlotinib (nur für Patienten mit aktivierenden EGFR) oder Crizotinib (nur für Patienten mit aktivierenden ALK)	Patienten ohne Hirnmetastasen	Hinweis auf geringen Zusatznutzen
		Patienten mit Hirnmetastasen	Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. ALK: Anaplastic lymphoma kinase; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; G-BA: Gemeinsamer-Bundesausschuss			

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Nintedanib + Docetaxel im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit Adenokarzinomhistologie nach Erstlinienchemotherapie.

Der G-BA hat die in Tabelle 4 dargestellte zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Tabelle 4: Zweckmäßige Vergleichstherapie zur Nutzenbewertung von Nintedanib

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Kombinationstherapie mit Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem NSCLC mit Adenokarzinomhistologie nach Erstlinienchemotherapie	Chemotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed <u>oder</u> Gefitinib oder Erlotinib (nur für Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen) <u>oder</u> Crizotinib (nur für Patienten mit aktivierenden ALK-Mutationen)
<p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>ALK: Anaplastic lymphoma kinase; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom</p>	

Die vorliegende Nutzenbewertung wurde gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt. Der pU folgt der Festlegung des G-BA und wählt aus den genannten Alternativen eine Chemotherapie mit Docetaxel als Vergleichstherapie.

Die Bewertung erfolgte bezüglich patientenrelevanter Endpunkte und auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Evidenz.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Nintedanib (bis zum 16.10.2014 abgeschlossene Studien)
- bibliografische Recherche zu Nintedanib (letzte Suche am 16.10.2014)
- Suche in Studienregistern zu Nintedanib (letzte Suche am 16.10.2014)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Nintedanib (letzte Suche am 19.01.2015)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung von Nintedanib wurde die in der folgenden Tabelle 5 aufgeführte Studie LUME-Lung 1 [3] eingeschlossen. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist nur die Teilpopulation der Patienten mit einer Adenokarzinomhistologie dieser Studie relevant. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
LUME-Lung 1	ja	ja	nein

a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.
RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Abschnitt 2.6 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossene Studie.

2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
LUME-Lung 1	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und / oder metastasiertem NSCLC des Stadiums IIIB oder IV nach AJCC oder Patienten mit rezidiviertem NSCLC jeweils nach einer Erstlinien-chemotherapie ^b	Nintedanib + Docetaxel: (N = 655) Placebo + Docetaxel: (N = 659) Relevante Teilpopulation der Patienten mit Adenokarzinomhistologie: Nintedanib + Docetaxel: (n = 322) Placebo + Docetaxel: (n = 336)	Gesamtdauer: voraussichtlich ~72 Monate Screening: 14 Tage Behandlungsphase: bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression, eines inakzeptablen unerwünschten Ereignisses, bis zur Ablehnung einer Weiterbehandlung durch Arzt oder Patient oder wenn ein anderes prädefiniertes Abbruchkriterium erfüllt war ^c . Beobachtungsphase: bis zum Tod, bzw. Abbruch der Studienteilnahme.	211 Zentren in 27 Ländern in Asien, Europa, Südafrika Laufende Studie, Rekrutierung abgeschlossen Beginn: 12/2008 Datenschnitte: 11/2010 ^d (PFS) 02/2013 ^e (Gesamtüberleben)	primärer Endpunkt: progressionsfreies Überleben sekundäre Endpunkte: Gesamtüberleben, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b: im Falle einer rezidivierenden Erkrankung war eine zusätzliche vorherige Behandlung mit einer adjuvanten, neoadjuvanten oder neoadjuvanten plus adjuvanten Therapie erlaubt</p> <p>c: beispielsweise Schwangerschaft, operativer Eingriff, Begleitmedikationen oder Begleitdiagnosen, aufgrund derer eine Weiterbehandlung mit der Studienmedikation nicht möglich ist</p> <p>d: Primäranalyse für den Endpunkt PFS und Zwischenanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben; geplant nach Krankheitsprogression oder Tod bei 713 Patienten</p> <p>e: finale Analyse des Endpunkts Gesamtüberleben; geplant nach 1151 Todesfällen oder bei weniger Todesfällen innerhalb von ca. 48 Monaten Studiendauer. Die finale Auswertung zum Gesamtüberleben wurde nach ca. 50 Monaten Studiendauer durchgeführt</p> <p>AJCC: American Joint Committee on Cancer; N: Anzahl randomisierter Patienten; n: relevante Teilpopulation; NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PFS: progressionsfreies Überleben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich:
Nintedanib + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel, Studie LUME-Lung 1

Intervention	Vergleich
Nintedanib 200 mg, oral, 2-mal täglich an den Tagen 2-21 jedes 21-tägigen Behandlungszyklus + Docetaxel 75 mg/m ² , i. v., am 1. Tag jedes 21-tägigen Behandlungszyklus	Placebo (2-mal täglich an den Tagen 2-21 jedes 21-tägigen Behandlungszyklus) + Docetaxel 75 mg/m ² , i. v., am 1. Tag jedes 21-tägigen Behandlungszyklus
<i>Schema zur Dosisreduktion:</i> Nintedanib: 2-schrittige Dosisreduktion auf zunächst 150 mg zweimal täglich und dann 100 mg zweimal täglich beim Auftreten präspezifizierter UE ^a Docetaxel: Dosisreduktion von 75 auf 60 mg/m ² , beim Auftreten präspezifizierter UE ^a	<i>Schema zur Dosisreduktion:</i> Placebo und Docetaxel: Dosisreduktion wie im Interventionsarm
Begleitmedikation	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Medikationen oder Therapien für eine angemessene Patientenversorgung können soweit klinisch notwendig gegeben werden ▪ Bisphosphonate bei Knochenmetastasen ▪ Nicht-onkologische Therapien inkl. alternative Medizin und / oder Komplementärmedizin (Vitamine, Nahrungsergänzungsmittel, Anästhetika); palliative Radiotherapie zur Symptomkontrolle (bei Knochenmetastasen in den Extremitäten) ▪ orales Kortikosteroid (z. B. Dexamethason) über 3 Tage, beginnend einen Tag vor der Gabe von Docetaxel ▪ Antikoagulanzen sofern klinisch notwendig zur Behandlung von UE ▪ nicht erlaubt waren zusätzliche Chemo-, Immun-, Hormon- oder Radiotherapien 	
<p>a: In der Kombinationstherapie erfolgte eine Dosisreduktion von Nintedanib bzw. Placebo (Scheindosisreduktion) bei nicht hämatologischen UE mit CTCAE Grad ≥ 3, bei Erhöhung der Leberenzyme AST und / oder ALT, bei Erbrechen, Übelkeit oder Diarrhö. Bei mehrfachem Auftreten wurde die Behandlung abgebrochen. Bei einer Nintedanib- (bzw. Placebo-) Monotherapie konnte zusätzlich bei Auftreten hämatologischer UE eine Dosisreduktion erfolgen. Für Docetaxel konnte zudem bei folgenden UE die Dosis reduziert werden: Neutropenie CTCAE-Grad 4, febrile Neutropenie, kumulativer Hautreaktionen oder peripherer Neurotoxizität CTCAE-Grad 2.</p> <p>ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; i. v.: intravenös; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschte Ereignisse</p>	

Die LUME-Lung 1-Studie ist eine noch nicht abgeschlossene, randomisierte, multizentrische, doppelblinde Zulassungsstudie. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen und / oder metastasierten NSCLC des Stadiums IIIB oder IV nach AJCC oder Patienten mit rezidiviertem NSCLC jeweils nach einer Erstlinienchemotherapie. Da Nintedanib in Kombination mit Docetaxel nur für Patienten mit Adenokarzinomhistologie zugelassen ist, wurde für die vorliegende Nutzenbewertung lediglich die entsprechende Teilpopulation dieser Patienten berücksichtigt.

Primärer Endpunkt der Studie LUME-Lung 1 war das progressionsfreie Überleben (PFS). Die Endpunkte Gesamtüberleben, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität waren sekundäre Endpunkte. Die Krankheitsschwere der Patienten zu Studienbeginn musste einem Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 entsprechen. Patienten mit mehr als einer vorhergehenden Chemotherapie für das

fortgeschrittene und/oder metastasierte oder rezidierte NSCLC waren von der Studie ausgeschlossen. In Abbildung 1 ist das Studiendesign der Studie LUME-Lung 1 dargestellt.

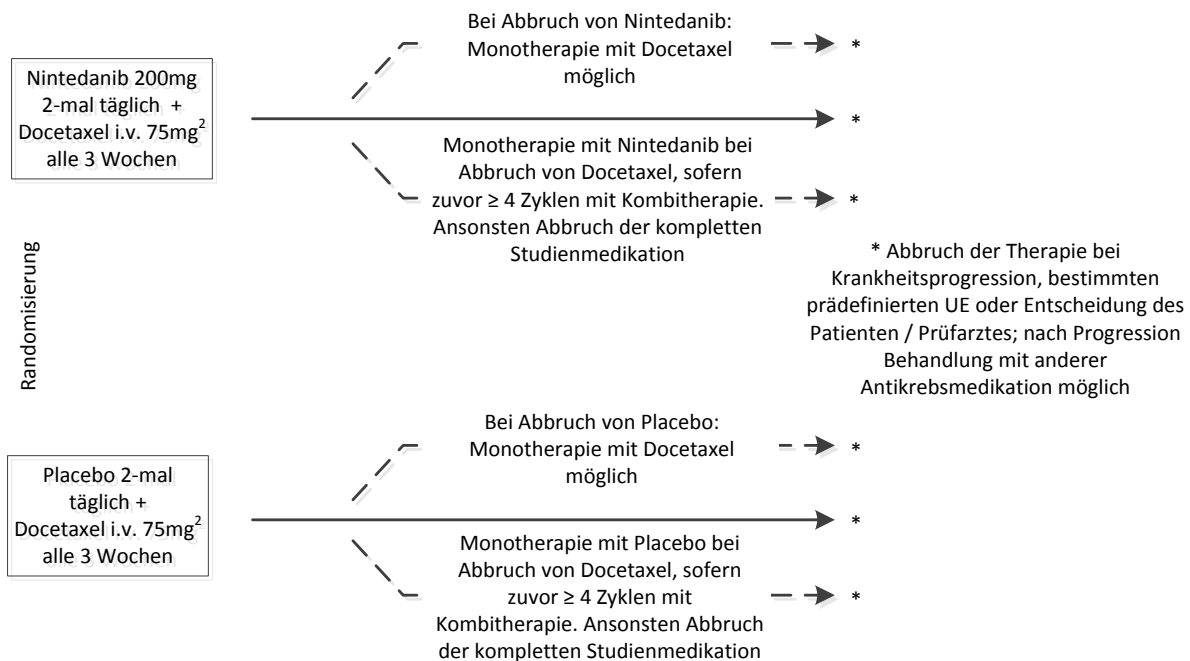


Abbildung 1: Studiendesign der Studie LUME-Lung 1 (Nintedanib + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel)

Die Patienten wurden randomisiert im Verhältnis 1:1 einer Behandlung mit Nintedanib + Docetaxel oder Placebo + Docetaxel zugeteilt. Die Zuteilung erfolgte stratifiziert nach ECOGS-PS, vorheriger Bevacizumab-Behandlung, Tumorhistologie (Plattenepithelkarzinom vs. Nicht-Plattenepithelkarzinom) und Hirnmetastasen zu Studienbeginn. Insgesamt wurden 1314 Patienten randomisiert (Nintedanib + Docetaxel: 655 Patienten; Placebo + Docetaxel: 659 Patienten). Von diesen Patienten wiesen 658 (ca. 50 %) ein Adenokarzinom auf (Nintedanib + Docetaxel: 322 Patienten; Placebo + Docetaxel: 336 Patienten). Alle Patienten erhielten (nicht-onkologische) Begleittherapien, sofern diese medizinisch angezeigt waren, um eine adäquate Patientenversorgung zu gewährleisten.

Die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe Nintedanib und Docetaxel wurden in Therapieregimes eingesetzt, die im Wesentlichen den Anforderungen der jeweiligen Fachinformationen entsprechen [4,5]. Die Abweichungen von der Fachinformation sind in Abschnitt 2.7.2.4.1 kommentiert. Diese blieben jedoch ohne Konsequenzen für die Bewertung der Relevanz der Studie.

Nintedanib wurde in einer Dosis von zweimal täglich 200 mg an den Tagen 2 bis 21 jedes 21-tägigen Behandlungszyklus eingesetzt. Die Placebo-Gabe im Vergleichsarm erfolgte analog zum Interventionsarm. In beiden Behandlungsgruppen wurde Docetaxel in einer Dosierung von 75 mg/m² intravenös an Tag 1 jedes 21-tägigen Behandlungszyklus verabreicht.

Die Studienmedikation sollte fortgesetzt werden bis nichtakzeptable unerwünschte Ereignisse (UE) auftraten, eine Krankheitsprogression festgestellt wurde oder bis zur Ablehnung einer Weiterbehandlung durch Arzt oder Patient. Die Patienten konnten in diesen Fällen andere Antikrebstherapien nach einer Krankheitsprogression beginnen. Diese Möglichkeit wurde von ca. 56 % der Patienten mit Adenokarzinomhistologie wahrgenommen, wobei rund 40 % der Patienten mit einer weiteren Chemotherapie (alleine oder in Kombination mit anderen Antikrebstherapien) behandelt wurden.

Nintedanib-Therapieregime

Sofern im Studienverlauf präspezifizierte Nintedanib-bezogene UE auftraten (siehe Tabelle 7), erfolgte eine zweisechrittige Dosisreduktion auf 150 mg bzw. 100 mg zweimal täglich.

Patienten, die aufgrund nichtakzeptabler UE unter Docetaxel die Kombinationstherapie mit Nintedanib + Docetaxel (bzw. Placebo + Docetaxel) abbrechen mussten, konnten mit Nintedanib (bzw. Placebo) in der Monotherapie weiterbehandelt werden. Eine Voraussetzung hierfür war, dass die Patienten zuvor mindestens 4 Zyklen der Kombinationstherapie ohne Krankheitsprogression erhalten hatten und keiner der prädefinierten Therapieabbruchgründe erfüllt war (siehe Abschnitt 2.7.2.4.1). Waren diese Voraussetzungen nicht gegeben, wurde die Studienmedikation abgesetzt und – sofern medizinisch sinnvoll – andere Antikrebstherapien nach einer Krankheitsprogression begonnen. Eine Nintedanib- bzw. Placebo-Monotherapie im Anschluss an die Kombinationstherapie erhielten 32,9 % bzw. 25,6 % der randomisierten Patienten mit Adenokarzinomhistologie im Nintedanib + Docetaxel-Arm bzw. Placebo + Docetaxel-Arm (eigene Berechnung).

Docetaxel-Therapieregime

Bei Auftreten präspezifizierter Docetaxel-bezogener UE war eine Dosisreduktion von Docetaxel 75 mg/m^2 auf 60 mg/m^2 vorgesehen (siehe Tabelle 7). Patienten, die aufgrund nichtakzeptabler UE von Nintedanib (bzw. Placebo) die Kombinationstherapie mit Nintedanib + Docetaxel (bzw. Placebo + Docetaxel) abbrechen mussten, konnten mit Docetaxel in der Monotherapie weiterbehandelt werden, sofern sie hierfür geeignet waren. Dies waren 1,6 % der Patienten im Nintedanib + Docetaxel-Arm bzw. 1,2 % der randomisierten Patienten mit Adenokarzinomhistologie im Placebo + Docetaxel-Arm (eigene Berechnung).

Tabelle 8 und Tabelle 9 zeigen die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patienten für die einzelnen Endpunkte und die Behandlungsdauer in der Studie LUME-Lung 1.

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich:
Nintedanib + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel

Endpunkt	Geplante Nachbeobachtung
Gesamtüberleben	▪ Bis zum Tod bzw. lost to Follow-up
Symptomatik	▪ 6-8 Wochen nach Beendigung der Studienmedikation (bis zur ersten Follow-up Visite)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	▪ 6-8 Wochen nach Beendigung der Studienmedikation (bis zur ersten Follow-up Visite)
Unerwünschte Ereignisse	▪ bis 28 Tage nach der letzten Behandlung mit der Studienmedikation, danach wurden nur SUE im Zusammenhang mit der Studienmedikation erfasst, bzw. alle UE, die an den Sponsor gemeldet wurden
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE; schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

Tabelle 9: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel

Studie	Nintedanib + Docetaxel N = 320	Placebo + Docetaxel N = 333
Charakteristika		
Kategorie		
LUME-Lung 1		
Behandlungsdauer		
Mediane Dauer der Behandlung mit der Studienmedikation: Monate (Min; Max)	4,3 (0,13; 41,57)	3,0 (0,03; 31,73)
Beobachtungsdauer		
Für die in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte mit Ausnahme des Endpunktes Gesamtüberleben	k. A.	k. A.
k. A.: keine Angabe; max: Maximum; m: Minimum; N: Anzahl der randomisierten Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Die mediane Behandlungsdauer in der LUME-Lung 1-Studie war für die Patienten im Nintedanib + Docetaxel-Arm mit 4,3 Monaten deutlich länger als im Docetaxel-Arm mit 3,0 Monaten. Die Daten aller Patienten flossen auch nach der Beendigung der Studienmedikation in die Auswertung des Gesamtüberlebens ein. Die Erhebung anderer Daten erfolgte endpunktspezifisch über das Behandlungsende hinaus. Unerwünschte Ereignisse (UE) wurden bis 28 Tage nach dem Behandlungsende erhoben. Daten zur Symptomatik und Lebensqualität wurden bis zur ersten Follow-up Visite ca. 6-8 Wochen nach Beendigung der Studienmedikation erfasst. Angaben zur tatsächlichen Beobachtungsdauer für die einzelnen Endpunkte in der Studie LUME-Lung 1 liegen mit Ausnahme des Endpunktes Gesamtüberleben nicht vor.

Die Studie LUME-Lung 1 war zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung noch nicht abgeschlossen. Es lagen Analysen zu 2 Datenschnitten vor. Der 1. Datenschnitt (02. November 2010) war nach 713 Fällen von Krankheitsprogression geplant und wurde nach Vorliegen von 714 Ereignissen durchgeführt. Zu diesem Zeitpunkt wurde die finale Analyse des primären Endpunkts PFS durchgeführt. Für die Ergebnisse zum Gesamtüberleben legt der pU die Ergebnisse eines 2. Datenschnittes vor, der am 15. Februar 2013 erfolgte. Diese Analyse sollte durchgeführt werden, wenn 1151 Patienten verstorben waren oder bei weniger Todesfällen, wenn ein Zeitraum von ungefähr 48 Monaten nach dem Start der Behandlung vergangen war. Die Analyse wurde nach ungefähr 50 Monaten durchgeführt. Die Daten im Dossier basieren auf den Analysen des 2. Datenschnitts und werden für die vorliegende Nutzenbewertung berücksichtigt.

Tabelle 10 zeigt die Charakteristika der Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich:
Nintedanib + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel

Studie Charakteristika Kategorie	Nintedanib + Docetaxel N = 322	Placebo + Docetaxel N = 336
LUME-Lung 1		
Alter [Jahre]: MW (SD)	58,5 (10,1)	58,6 (9,5)
Geschlecht: [w / m], %	37 / 63	38 / 62
Geografische Region: n (%)		
Europa	229 (71,1)	234 (69,6)
Asien	86 (26,7)	96 (28,6)
Südafrika	7 (2,2)	6 (1,8)
Rauchverhalten: n (%)		
Nieraucher	115 (35,7)	115 (34,2)
Ex-Raucher	151 (46,9)	162 (48,2)
Aktiver Raucher	56 (17,4)	59 (17,6)
ECOG-PS: n (%)		
0	96 (29,8)	99 (29,5)
1	225 (69,9)	237 (70,5)
2	1 (0,3) ^a	0 (0)
Erkrankungsstadium bei Erstdiagnose: n (%) ^b		
UICC 6. Ausgabe	154 (47,8)	158 (47,0)
Stadium IV	86 (26,7)	103 (30,7)
Stadium IIIB	34 (10,6)	22 (6,5)
Stadium < IIIB/IV	34 (10,6)	33 (9,8)
UICC 7. Ausgabe	166 (51,6)	178 (53,0)
Stadium IV	129 (40,1)	134 (39,9)
Stadium IIIB	21 (6,5)	23 (6,8)
Stadium < IIIB/IV	16 (5,0)	21 (6,3)
Stadium fehlend	2 (0,6)	0 (0)
Hirnmetastasen zu Studienbeginn: n (%)	26 (8,1)	23 (6,8)
Vorbehandlung mit Bevacizumab: n (%)	24 (7,5)	21 (6,3)
<p>a: eigene Berechnung. Laut Angaben des pU wurde der Patient in der Auswertung der Studie als ECOG-PS 1 berücksichtigt.</p> <p>b: Während der Studie fand eine Aktualisierung der TNM-Klassifikation nach UICC / AJCC statt. Entsprechend wurde ein Teil der Patienten der 7. Ausgabe und ein Teil der 6. Ausgabe zugeordnet. AJCC: American Joint Committee on Cancer; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patienten in Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; TNM: Classification of Malignant Tumours; UICC: Union Internationale Contre le Cancer; w: weiblich</p>		

Die Patienten beider Behandlungsarme waren hinsichtlich der in Tabelle 10 dargestellten Charakteristika vergleichbar. In beiden Studienarmen waren mit rund 60 % mehr Männer als Frauen vertreten. Etwa 70 % der Patienten wurde in europäischen Studienzentren eingeschlossen. Der überwiegende Anteil der Patienten befand sich zur Zeit der Diagnosestellung im Tumorstadium IV. Ca. 70 % der Patienten wies einen ECOG-PS von 1 auf. Der Anteil der Patienten mit Hirnmetastasen zu Studienbeginn oder einer Bevacizumab-Vorbehandlung war in der Studie mit < 10 % gering. Der Anteil ehemaliger bzw. aktiver Raucher betrug rund 65 %.

Tabelle 11 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Tabelle 11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
LUME-Lung 1	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die Studie LUME-Lung 1 als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die vorliegende Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.3):

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Symptomatik gemessen anhand der Symptomskalen aus den Fragebögen European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire-Core 30 (QLQ-C30) und EORTC Quality of Life Questionnaire Lung Cancer-13 (QLQ-LC13)
 - Gesundheitszustand gemessen anhand der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D (Euro Quality of Life-5 Dimensions)

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand der Funktionsskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
 - schwere unerwünschte Ereignisse (UE) (CTCAE-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UE

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4A) weitere Endpunkte herangezogen hat (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

Tabelle 12 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie LUME-Lung 1 Daten zur Verfügung standen.

Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel

Studie	Endpunkte						
	Gesamtüberleben	Symptomatik ^a	Gesundheitszustand (VAS des EQ -5D)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (krankheitsspezifisches Instrument) ^b	SUE	Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	Abbruch wegen UE
LUME-Lung 1	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

a: gemessen über die Symptomskalen krankheitsspezifischer Instrumente (EORTC QLQ-C30 und QLQ-LC13)
b: gemessen anhand des EORTC QLQ C30

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-30; EQ VAS: EuroQol Visuelle Analogskala; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire Lung Cancer-13; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: unerwünschte Ereignisse

2.4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 13 beschreibt das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte.

Tabelle 13: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel

Studie	Studien-ebene	Endpunkte						
		Gesamtüberleben	Symptomatik ^a	Gesundheitszustand (VAS des EQ -5D)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (krankheitsspezifisches Instrument) ^b	SUE	Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	Abbruch wegen UE
LUME-Lung 1	N	N	H ^c	H ^d	H ^c	H ^c	H ^c	H ^c
a: gemessen über die Symptomskalen krankheitsspezifischer Instrumente (EORTC QLQ-C30 und QLQ-LC13) b: gemessen anhand des krankheitsspezifischen Instrumentes EORTC-QLQ C-30 c: informative Zensurierung aufgrund unterschiedlicher Beobachtungszeiten d: hoher Anteil fehlender Werte zum Ende des Auswertebereiches; fehlende Begründung für die Auswahl des Auswertebereichs CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ VAS: EuroQol Visuelle Analogskala; H: hoch; N: niedrig; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core-30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire Lung Cancer-13; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: unerwünschte Ereignisse								

Für alle als bewertungsrelevant angesehenen Endpunkte waren Daten im Dossier verfügbar.

Für die Bewertung von Nintedanib liegt nur eine Studie vor. Die besonderen Anforderungen, die an die Ableitung eines Belegs für einen Zusatznutzen aus einer einzigen Studie gestellt werden, sind für die Studie LUME-Lung 1 nicht erfüllt [6]. Somit können aus den Daten maximal Hinweise, z. B. auf einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungsdauern, die sich aus den unterschiedlichen Behandlungsdauern zwischen dem Nintedanib + Docetaxel-Arm und dem Placebo + Docetaxel-Arm (mediane Behandlungszeiten: 4,3 Monate im Nintedanib + Docetaxel-Arm und 3,0 Monate im Placebo + Docetaxel-Arm) und der jeweiligen Nachbeobachtung ergeben, werden die Studienergebnisse für alle Endpunkte – außer dem Gesamtüberleben – mit einem hohen Verzerrungspotenzial bewertet.

Diese Einschätzung weicht von der des pU ab, der das Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte als niedrig bewertet.

2.4.3 Ergebnisse

Die folgenden Tabelle 14 bis Tabelle 18 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Nintedanib + Docetaxel und Placebo + Docetaxel bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiviertem NSCLC mit Adenokarzinomhistologie nach Erstlinienchemotherapie zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Tabelle 14: Ergebnisse (Gesamtüberleben) – RCT, direkter Vergleich:

Nintedanib + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel

Studie Endpunkt	Nintedanib + Docetaxel		Placebo + Docetaxel		Nintedanib + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel	
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI]	p-Wert
LUME-Lung 1						
Mortalität						
Gesamtüberleben	322	12,6 [10,6; 15,1]	336	10,3 [8,6; 12,2]	0,83 [0,70; 0,99]	0,036
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl randomisierter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidität: Symptomatik) – RCT, direkter Vergleich:
Nintedanib + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel

Studie Endpunkt	Nintedanib + Docetaxel		Docetaxel + Placebo		Nintedanib + Docetaxel vs. Docetaxel + Placebo HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert
	N	Median (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Median (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignissen n (%)	
LUME-Lung 1					
Morbidität					
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik					
Appetitverlust	322	2,1 [1,9; 2,8] 194 (60,2)	336	3,0 [2,3; 3,8] 180 (53,6)	1,15 [0,94; 1,40]; 0,178
Diarrhö	322	2,1 [1,5; 2,3] 219 (68,0)	336	4,2 [3,5; 5,6] 154 (45,8)	1,90 [1,54; 2,34]; < 0,001
Dyspnoe	322	3,6 [2,8; 4,9] 177 (55,0)	336	3,6 [3,1; 4,9] 166 (49,4)	1,05 [0,85; 1,30]; 0,633
Fatigue	322	1,4 [1,4; 1,9] 230 (71,4)	336	2,1 [1,4; 2,4] 211 (62,8)	1,15 [0,95; 1,38]; 0,141
Schlaflosigkeit	322	3,6 [2,8; 4,5] 176 (54,7)	336	3,5 [2,9; 4,2] 171 (50,9)	0,98 [0,80; 1,21]; 0,866
Schmerzen	322	2,8 [2,3; 3,7] 206 (64,0)	336	2,8 [2,1; 3,5] 196 (58,3)	0,94 [0,77; 1,14]; 0,527
Übelkeit und Erbrechen	322	2,8 [2,2; 3,5] 197 (61,2)	336	3,8 [3,0; 4,4] 173 (51,5)	1,23 [1,00; 1,50]; 0,047
Obstipation	322	5,1 [4,1; 7,6] 145 (45,0)	336	4,9 [3,6; 6,4] 140 (41,7)	0,91 [0,72; 1,14]; 0,401
EORTC QLQ-LC13 Symptomskalen – Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik					
Bluthusten	322	14,0 [7,8; n. b.] 98 (30,4)	336	9,0 [7,2; 11,8] 100 (29,8)	0,90 [0,68; 1,19]; 0,455
Dyspnoe	322	1,8 [1,4; 2,2] 222 (68,9)	336	2,1 [1,5; 2,2] 220 (65,5)	1,03 [0,86; 1,25]; 0,714
Haarausfall	322	1,4 [1,2; 1,6] 218 (67,7)	336	1,0 [0,8; 1,4] 230 (68,5)	0,87 [0,72; 1,04]; 0,109
Husten	322	4,2 [3,3; 5,7] 168 (52,2)	336	4,2 [3,4; 5,1] 166 (49,4)	0,97 [0,78; 1,20]; 0,764
Mundschmerzen	322	4,3 [2,9; 6,0] 156 (48,4)	336	4,2 [3,5; 5,6] 145 (43,2)	1,02 [0,81; 1,28]; 0,847
Periphere Neuropathie	322	3,5 [2,8; 4,3] 176 (54,7)	336	3,7 [2,9; 4,5] 161 (47,9)	1,02 [0,83; 1,27]; 0,831
Schluckbeschwerden	322	7,9 [4,9; 10,9] 132 (41,0)	336	5,6 [4,2; 7,1] 136 (40,5)	0,92 [0,72; 1,17]; 0,480
Schmerzen (Arm / Schulter)	322	5,8 [4,3; 8,7] 143 (44,4)	336	4,2 [3,6; 4,9] 160 (47,6)	0,80 [0,63; 1,00]; 0,046

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidity: Symptomatik) – RCT, direkter Vergleich:
Nintedanib + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel (Fortsetzung)

Studie Endpunkt	Nintedanib + Docetaxel		Docetaxel + Placebo		Nintedanib + Docetaxel vs. Docetaxel + Placebo HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert
	N	Median (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Median (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignissen n (%)	
Schmerzen (Brust)	322	4,2 [2,8; 5,7] 170 (52,8)	336	4,2 [3,4; 5,0] 157 (46,7)	1,03 [0,83; 1,28]; 0,775
Schmerzen (andere)	322	5,1 [3,8; 6,2] 150 (46,6)	336	4,1 [3,4; 5,5] 153 (45,5)	0,86 [0,69; 1,08]; 0,184

a: Zeit bis zur Verschlechterung des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert
EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio aus Cox-Regression; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit einer Verschlechterung des Scores um mindestens 10 Punkte; n. b.: nicht berechenbar; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core-30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire Lung Cancer-13; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko

Tabelle 16: Ergebnisse (Morbidity: EQ-5D VAS) – RCT, direkter Vergleich:
Nintedanib + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Nintedanib + Docetaxel		Placebo + Docetaxel		Behandlungseffekt Nintedanib + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel Mittelwertdifferenz der AUC [95 %-KI]; p-Wert
	N ^a	Mittelwert ^b (SD)	N ^a	Mittelwert ^b (SD)	
LUME-Lung 1					
Morbidity					
Gesundheits- zustand über die VAS des EQ-5D	300	66,7 (k. A.)	319	66,7 (k. A.)	-0,0 [-1,6; 1,5] ^c ; 0,963

a: Die Bewertung des EQ-5D VAS erfolgte bis Woche 18. Die Zahl der Patienten, die in Woche 18 noch an der Erhebung teilnahmen, betrug unter Nintedanib + Docetaxel 169 und unter Placebo + Docetaxel 147 Patienten
b: Mittelwert bis zur medianen Follow-up-Zeit
c: Schätzer aus longitudinalem Modell adjustiert für die Stratifizierungsvariablen ECOG-Status, Bevacizumab-Vorbehandlung und Hirnmetastasen; Mittelwert bis zur medianen Follow-up-Zeit, der mit Hilfe der AUC der individuellen Behandlungsprofile unter Verwendung des adjustierten longitudinalen Modells geschätzt wurde.
AUC: Area under the curve; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EQ-5D: Euro Quality of Life-5 Dimensions; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten, die zu Beginn der Studie einen Fragebogen erhielten und damit in die Auswertung eingingen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala

Tabelle 17: Ergebnisse (gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich:
Nintedanib + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel

Studie Endpunkt	Nintedanib + Docetaxel		Docetaxel + Placebo		Nintedanib + Docetaxel vs. Docetaxel + Placebo HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Median (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Median (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignissen n (%)	
LUME-Lung 1					
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität^a					
Globaler Gesundheitsstatus	322	2,9 [2,4; 3,7] 195 (60,6)	336	2,8 [2,1; 3,0] 198 (58,9)	0,88 [0,72; 1,07]; 0,191
Emotionale Funktion	322	3,5 [2,8; 4,5] 175 (54,3)	336	3,8 [3,5; 4,9] 164 (48,8)	1,07 [0,86; 1,32]; 0,535
Kognitive Funktion	322	2,8 [2,1; 3,5] 187 (58,1)	336	3,0 [2,6; 3,6] 177 (52,7)	1,03 [0,84; 1,27]; 0,770
Körperliche Funktion	322	2,8 [2,4; 3,5] 191 (59,3)	336	2,8 [2,1; 3,6] 196 (58,3)	0,92 [0,75; 1,12]; 0,393
Rollenfunktion	322	2,1 [1,5; 2,5] 217 (67,4)	336	2,1 [1,6; 2,8] 202 (60,1)	1,04 [0,86; 1,26]; 0,708
Soziale Funktion	322	2,8 [2,3; 3,4] 195 (60,6)	336	2,8 [2,1; 3,4] 189 (56,3)	0,97 [0,80; 1,19]; 0,797
<p>a: Zeit bis zur Verschlechterung des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio aus Cox-Regression; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit einer Verschlechterung des Scores um mindestens 10 Punkte; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core-30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>					

Tabelle 18: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich:
Nintedanib + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel

Studie Endpunkt	Nintedanib + Docetaxel		Docetaxel + Placebo		Nintedanib + Docetaxel vs. Docetaxel + Placebo HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Median (Tage) [95 %-KI] Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Median (Tage) [95 %-KI] Patienten mit Ereignissen n (%)	
LUME-Lung 1					
Nebenwirkungen^a					
UE	320	7,0 [5,0; 8,0] 308 (96,3)	333	8,0 [7,0; 8,0] 314 (94,3)	
SUE	320	n. b. 111 (34,7)	333	n. b. 107 (32,1)	1,01 [0,78; 1,32]; 0,932
Schwere UE (CTCAE- Grad ≥ 3)	320	27,0 [21,0; 29,0] 243 (75,9)	333	29,0 [15,0; 40,0] 228 (68,5)	1,10 [0,92; 1,32]; 0,266
Abbruch wegen UE	320	n. b. 67 (20,9)	333	n. b. 59 (17,7)	1,08 [0,76; 1,54]; 0,656
<p>a: Es werden UE berücksichtigt, die bis 28 Tage nach der letzten Studienmedikation auftraten, danach wurden nur SUE im Zusammenhang mit der Studienmedikation erfasst, bzw. alle UE, die an den Sponsor gemeldet wurden</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio aus Cox-Regression; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

Mortalität

Gesamtüberleben

In der Studie LUME-Lung 1 zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben zwischen Nintedanib + Docetaxel und Placebo + Docetaxel. Die vom pU durchgeführten Sensitivitätsanalysen (siehe Abschnitt 2.7.2.2) widersprechen dabei nicht den Ergebnissen der primären Analyse zum Gesamtüberleben. Zusätzlich zeigte sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Vorliegen von Hirnmetastasen. Daraus ergibt sich für Patienten ohne Hirnmetastasen ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Nintedanib + Docetaxel im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Patienten mit Hirnmetastasen gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, ein Zusatznutzen ist für diese Patienten damit nicht belegt (siehe Abschnitt 2.4.4).

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für die Zulassungspopulation insgesamt einen Hinweis auf einen Zusatznutzen von Nintedanib + Docetaxel für den Endpunkt Gesamtüberleben ableitet.

Morbidität

Symptomatik (Zeit bis zur Verschlechterung)

Die Morbidität der Patienten wurde mit den Symptomskalen der krankheitsspezifischen Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 erfasst.

Für die Endpunkte **Diarrhö** und **Übelkeit und Erbrechen** zeigte sich für die Zeit bis zur Verschlechterung des Symptoms jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Nintedanib + Docetaxel. Daraus ergibt sich für beide Symptome ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Nintedanib + Docetaxel im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, wobei dieser Anhaltspunkt aufgrund von Effektmodifikationen bei Übelkeit und Erbrechen nur für die Subgruppe der Patienten mit Hirnmetastasen zu Studienbeginn gilt (siehe Abschnitt 2.4.4). Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für den Endpunkt Diarrhö und Übelkeit und Erbrechen jeweils einen Hinweis für einen Nachteil von Nintedanib + Docetaxel für die gesamte Zielpopulation (Patienten mit Adenokarzinomhistologie) ableitet.

Für den Endpunkt **Schmerzen (Arm / Schulter)** zeigte sich für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nintedanib + Docetaxel. Das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt nicht mehr als geringfügig. Für die Endpunkte **Schmerzen (Brust)**, **Schmerzen** und **Schmerzen (andere Bereiche)** zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für den Endpunkt **Schmerzen (Brust)** zeigte sich zusätzlich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Bevacizumab-Vorbehandlung (siehe 2.4.4). Das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt nicht mehr als geringfügig. Insgesamt ergab sich für keinen Endpunkt aus dem Bereich „Schmerzen“ ein Zusatznutzen für Nintedanib + Docetaxel im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für die Endpunkte „Verbesserungen der Schmerzen“ und „Verschlechterung der Schmerzen im Arm / Schulter“ jeweils einen Hinweis auf einen Zusatznutzen von Nintedanib + Docetaxel ableitet.

Für den Endpunkt **Appetitverlust** zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für diesen Endpunkt zeigte sich aber ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Vorliegen von Hirnmetastasen (siehe 2.4.4). Hieraus ergibt sich für die Gruppe der Patienten mit Hirnmetastasen zu Studienbeginn ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Nintedanib + Docetaxel im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Patienten ohne Hirnmetastasen ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, ein Zusatznutzen ist damit für diese Patienten nicht belegt. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für diesen Endpunkt insgesamt keinen Zusatznutzen ableitet.

Für den Endpunkt **Obstipation** zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für diesen Endpunkt zeigte sich aber ein Beleg für eine

Effektmodifikation durch das Merkmal Bevacizumab-Vorbehandlung (siehe 2.4.4). Hieraus ergibt sich für Patienten mit Bevacizumab-Vorbehandlung ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nintedanib + Docetaxel im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Patienten ohne Bevacizumab-Vorbehandlung ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, ein Zusatznutzen ist damit für diese Patienten nicht belegt. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für diesen Endpunkt insgesamt keinen Zusatznutzen ableitet.

Für die Endpunkte **Dyspnoe, Fatigue, Schlaflosigkeit, Bluthusten, Haarausfall, Husten, Mundschmerzen, periphere Neuropathie** und **Schluckbeschwerden** zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nintedanib + Docetaxel im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit für diese Endpunkte nicht belegt. Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

Gesundheitszustand

Der Gesundheitszustand wurde mit der VAS zur Selbstbewertung des aktuellen Gesundheitszustandes aus dem EQ-5D bestimmt. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nintedanib + Docetaxel im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Diese Einschätzung stimmt mit der des pU überein, der die Ergebnisse auf Grundlage des VAS allerdings der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zuordnet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Zeit bis zur Verschlechterung)

Für die Endpunkte **globaler Gesundheitsstatus, emotionale Funktion, kognitive Funktion, körperliche Funktion, Rollenfunktion** und **soziale Funktion** zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nintedanib + Docetaxel im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit für diese Endpunkte nicht belegt. Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

Nebenwirkungen

Eine Übersicht zu den häufigsten UE, SUE, schweren UE und Abbruch wegen UE befindet sich in Anhang B.

SUE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UE

Hinsichtlich der Endpunkte **SUE** und **Abbruch wegen UE** zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen größeren oder geringeren Schaden von Nintedanib + Docetaxel im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Endpunkte, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

Für den Endpunkt **schwere UE** (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für diesen Endpunkt zeigte sich aber ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht (siehe 2.4.4). Daraus ergibt sich für weibliche Patienten ein Anhaltspunkt für einen größeren Schaden für die Behandlung mit Nintedanib + Docetaxel im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für männliche Patienten ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen größeren oder geringeren Schaden von Nintedanib + Docetaxel im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit für diese Patientengruppe nicht belegt. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) keinen Zusatznutzen ableitet.

2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden folgende Subgruppenmerkmale als relevant betrachtet:

- Alter (< 65 Jahre / ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (m / w)
- Geografische Region (Asien / Südafrika / Europa)
- ECOG-PS zu Studienbeginn (0 / 1)
- Hirnmetastasen zu Studienbeginn (ja / nein)
- Bevacizumab-Vorbehandlung (ja / nein)
- Raucherstatus (Nieraucher / aktiver Raucher bzw. Ex-Raucher)

Mit Ausnahme des Subgruppenmerkmals geografische Region wurden alle Merkmale sowie deren Ausprägung und Trennwerte in der Studie LUME-Lung 1 vorab definiert.

Im Folgenden werden für den Endpunkt Gesamtüberleben nur die Ergebnisse für Subgruppen präsentiert, bei denen mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation vorliegt. Für die weiteren in der Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkte liegt ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Um die Unsicherheit der Ergebnisse zu berücksichtigen, fließen in die vorliegenden Nutzenbewertung nur Subgruppenanalysen ein, für die Belege für eine Interaktion ($p < 0,05$) vorliegen (siehe Abschnitt 2.7.2.2).

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben (Tabelle 19) zeigt sich ein Hinweis auf Effektmodifikation durch das Merkmal Hirnmetastasen zu Studienbeginn (Interaktionstest $p = 0,125$).

Tabelle 19: Subgruppen: Endpunkt Gesamtüberleben, RCT, direkter Vergleich:
Nintedanib + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Nintedanib + Docetaxel		Placebo + Docetaxel		Nintedanib + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [Q1; Q3] Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [Q1; Q3] Patienten mit Ereignissen n (%)	
LUME-Lung 1					
Gesamtüberleben					
Hirnmetastasen					
Ja	26	6,8 [5,1; 17,9] 24 (92,3)	23	11,6 [5,7; 19,9] 18 (78,3)	1,27 [0,67; 2,38] 0,460 ^a
Nein	296	13,5 [5,6; 24,6] 235 (79,4)	313	10,3 [5,5; 19,9] 258 (82,4)	0,80 [0,67; 0,96] 0,015 ^a
Interaktion:					0,125
a: eigene Berechnung, asymptotisch HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; Q1: 25 %-Quartil; Q3: 75 %-Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie;					

Für Patienten ohne Hirnmetastasen zeigt sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Nintedanib + Docetaxel im Vergleich mit Placebo + Docetaxel. Da ein Hinweis auf eine Effektmodifikation vorliegt und das Subgruppenergebnis dem Ergebnis der Gesamtpopulation entspricht (siehe Tabelle 14), ergibt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Nintedanib + Docetaxel im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patienten ohne Hirnmetastasen.

Für Patienten mit Hirnmetastasen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Da sich bezogen auf die Effektschätzung eine im Vergleich zur Gesamtpopulation umgekehrte Effektrichtung zeigte, ergibt sich für diese Patienten kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nintedanib + Docetaxel im Vergleich mit Docetaxel hinsichtlich des Gesamtüberlebens, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für die Zulassungspopulation insgesamt einen Hinweis auf einen Zusatznutzen von Nintedanib + Docetaxel für den Endpunkt Gesamtüberleben ableitet.

Morbidität***Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik***

Tabelle 20 und Tabelle 21 zeigen die Ergebnisse für die Endpunktkategorie Morbidität (Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik), für die jeweils ein Beleg für eine Effektmodifikation vorliegt. Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials (siehe 2.7.2.2) kann für alle Endpunkte dieser Kategorie maximal ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen abgeleitet werden.

Tabelle 20: Subgruppen: Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik (EORTC QLQ-C30) nach Merkmal Hirnmetastasen und Bevacizumab-Vorbehandlung – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Nintedanib + Docetaxel		Placebo + Docetaxel		Nintedanib + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Median in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Median in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignissen n (%)	
LUME-Lung 1					
Appetitverlust					
Hirnmetastasen					
Ja	26	1,6 [0,8; 3,4] 21 (80,8)	23	2,8 [1,4; n. b.] 11 (47,8)	2,35 [1,12; 4,94] 0,024 ^a
Nein	296	2,2 [1,9; 2,9] 173 (58,4)	313	3,0 [2,3; 4,1] 169 (54,0)	1,08 [0,87; 1,33] 0,477 ^a
Interaktion:					0,043
Übelkeit und Erbrechen					
Hirnmetastasen					
Ja	26	1,6 [0,9; 3,7] 20 (76,9)	23	4,1 [2,5; 24,0] 11 (47,8)	2,72 [1,26; 5,86] 0,011 ^a
Nein	296	2,9 [2,2; 3,6] 177 (59,8)	313	3,7 [2,9; 4,4] 162 (51,8)	1,15 [0,93; 1,42] 0,196 ^a
Interaktion:					0,031
Obstipation					
Bevacizumab-Vorbehandlung					
Ja	24	n. b. [2,1; n. b.] 8 (33,3)	21	3,0 [0,8; 6,4] 11 (52,4)	0,33 [0,13; 0,82] 0,018 ^a
Nein	298	5,0 [3,8; 7,3] 137 (46,0)	315	5,2 [3,8; 7,2] 129 (41,0)	0,97 [0,76; 1,24] 0,807 ^a
Interaktion:					0,013
a: eigene Berechnung, asymptotisch					
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-30; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie					

Tabelle 21: Subgruppen: Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik (EORTC QLQ-LC13) nach Merkmal Bevacizumab-Vorbehandlung – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Nintedanib + Docetaxel		Placebo + Docetaxel		Nintedanib + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Median in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Median in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignissen n (%)	
LUME-Lung 1					
Schmerzen (Brust)					
Bevacizumab-Vorbehandlung					
Ja	24	n. b. [2,1; n. b.] 8 (33,3)	21	3,6 [0,8; 8,7] 10 (47,6)	0,38 [0,15; 0,98] 0,043 ^a
Nein	298	3,7 [2,7; 5,2] 162 (54,4)	315	4,2 [3,4; 5,2] 147 (46,7)	1,11 [0,88; 1,38] 0,363 ^a
Interaktion:					0,017
a: eigene Berechnung, asymptotisch					
EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Lung Cancer-13					
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie					

Appetitverlust

Für den Endpunkt Appetitverlust zeigte sich ein Beleg für Effektmodifikation durch das Merkmal Vorliegen von Hirnmetastasen zu Studienbeginn (Interaktionstest $p = 0,043$). Für Patienten mit Hirnmetastasen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Behandlung mit Nintedanib + Docetaxel. In der Gruppe der Patienten ohne Hirnmetastasen lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen vor. Daraus ergibt sich für Patienten mit Hirnmetastasen ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Nintedanib + Docetaxel im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Patienten ohne Hirnmetastasen ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen oder geringeren Nutzen von Nintedanib + Docetaxel im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit für diese Patienten nicht belegt.

Der pU leitet für den Endpunkt Appetitverlust keinen Zusatznutzen von Nintedanib + Docetaxel im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ab.

Übelkeit und Erbrechen

Für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen zeigte sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Hirnmetastasen zu Studienbeginn (Interaktionstest $p = 0,031$). Für Patienten mit Hirnmetastasen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten

der Behandlung mit Nintedanib + Docetaxel. In der Gruppe der Patienten ohne Hirnmetastasen lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen vor.

Daraus ergibt sich für Patienten mit Hirnmetasen ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen für die Behandlung mit Nintedanib + Docetaxel im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen. Für Patienten ohne Hirnmetastasen ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen oder geringeren Nutzen von Nintedanib + Docetaxel im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Der pU leitet für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (Zeit bis zur Verschlechterung) einen Hinweis für einen Nachteil der Behandlung mit Nintedanib + Docetaxel im Vergleich zur Therapie mit Docetaxel für die Zielpopulation (Patienten mit Adenokarzinomhistologie) ab.

Obstipation

Für den Endpunkt Obstipation zeigte sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Bevacizumab-Vorbehandlung (Interaktionstest $p = 0,013$). Für Patienten mit einer Bevacizumab-Vorbehandlung zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Nintedanib + Docetaxel. In der Gruppe der Patienten ohne Bevacizumab-Vorbehandlung lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen vor.

Daraus ergibt sich für Patienten mit einer Bevacizumab-Vorbehandlung ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen für die Behandlung mit Nintedanib + Docetaxel im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Patienten ohne Bevacizumab-Vorbehandlung ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen oder geringeren Nutzen von Nintedanib + Docetaxel im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Der pU leitet für den Endpunkt Obstipation keinen Zusatznutzen für die Behandlung mit Nintedanib + Docetaxel im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ab.

Schmerzen (Brust)

Für den Endpunkt Schmerzen (Brust) zeigte sich ein Beleg für Effektmodifikation durch das Merkmal Bevacizumab-Vorbehandlung (Interaktionstest $p = 0,017$). Für Patienten mit einer Bevacizumab-Vorbehandlung zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Nintedanib + Docetaxel. Die Effektschätzung bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt war allerdings nicht mehr als geringfügig. In der Gruppe der Patienten ohne Bevacizumab-Vorbehandlung lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen vor.

Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nintedanib + Docetaxel im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt. Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

Nebenwirkungen

Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigte sich ein Beleg für Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht (Interaktionstest $p = 0,024$; Tabelle 22).

Tabelle 22: Subgruppen: Nebenwirkungen CTCAE-Grad ≥ 3 nach Merkmal Geschlecht – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Nintedanib + Docetaxel		Placebo + Docetaxel		Nintedanib + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Median [95 %-KI] Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Median [95 %-KI] Patienten mit Ereignissen n (%)	
LUME-Lung 1					
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)					
Geschlecht					
Weiblich	119	15,0 [8,0; 26,0] 103 (86,6)	126	22,5 [9,0; 43,0] 89 (70,6)	1,44 [1,08; 1,91] 0,012 ^a
Männlich	201	30,0 [23,0; 45,0] 140 (69,7)	207	29,0 [15,0; 50,0] 139 (67,1)	0,95 [0,75; 1,20] 0,669 ^a
Interaktion:					0,024
a: eigene Berechnung, asymptotisch CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis					

Für weibliche Patienten zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Behandlung mit Nintedanib + Docetaxel. In der Gruppe der männlichen Patienten lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen vor.

Daraus ergibt sich für weibliche Patienten ein Anhaltspunkt für einen größeren Schaden für die Behandlung mit Nintedanib + Docetaxel im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für den Endpunkt schwere UE. Für männliche Patienten ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen größeren bzw. geringeren Schaden von Nintedanib + Docetaxel im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Der pU leitet für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) keinen Zusatznutzen für die Behandlung mit Nintedanib + Docetaxel im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ab.

2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Im Folgenden wird die Herleitung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene dargestellt. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [6].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Die in Abschnitt 2.4 präsentierte Datenlage ergibt Hinweise auf bzw. Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen von Nintedanib + Docetaxel im Vergleich zu Docetaxel für die Endpunkte Gesamtüberleben bzw. Obstipation. Anhaltspunkte für einen geringeren Nutzen zeigten sich für die Endpunkte Diarrhö, Appetitlosigkeit, Übelkeit / Erbrechen und schwere UE.

Effektmodifikationen ergaben sich für die Merkmale Hirnmetastasen zu Studienbeginn, Vorbehandlung mit Bevacizumab und das Geschlecht. Ausgehend von diesen Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktniveau eingeschätzt (siehe Tabelle 23).

Tabelle 23: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Nintedanib + Docetaxel vs. Docetaxel

Endpunktkategorie Endpunkt	Nintedanib + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel Ereignisanteil ^a Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ^b	Ableitung des Ausmaßes ^c
Mortalität		
Gesamtüberleben		
Hirnmetastasen - Ja	HR: 1,27 [0,67; 2,38] p = 0,460 ^d	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Hirnmetastasen - Nein	Medianes Überleben (Monate): 13,5 vs. 10,3 HR: 0,80 [0,67; 0,96] p = 0,015 ^d Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: Mortalität 0,95 < KI _o < 1,00 Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Morbidität		
EORTC QLQ-C30 und QLQ-LC13: Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik		
Appetitverlust		
Hirnmetastasen - Ja	80,8 % vs. 47,8 % HR: 2,35 [1,12; 4,94] HR: 0,43 [0,20; 0,89] ^e p = 0,024 ^d Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome 0,80 < KI _o < 0,90 Geringerer Nutzen, Ausmaß: gering
Hirnmetastasen - Nein	HR: 1,08 [0,87; 1,33] p = 0,477 ^d	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Diarrhö	68,0 % vs. 45,8 % HR: 1,90 [1,54; 2,34] HR: 0,53 [0,43; 0,65] ^e p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome KI _o < 0,80 Geringerer Nutzen, Ausmaß: beträchtlich
Dyspnoe	QLQ-C30: HR: 1,05 [0,85; 1,30] p = 0,633	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
	QLQ-LC13: HR: 1,03 [0,86; 1,25] p = 0,714	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Fatigue	HR: 1,15 [0,95; 1,38] p = 0,141	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schlaflosigkeit	HR: 0,98 [0,80; 1,21] p = 0,866	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen	HR: 0,94 [0,77; 1,14] p = 0,527	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 23: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Nintedanib + Docetaxel vs. Docetaxel (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	Nintedanib + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel Ereignisanteil ^a Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ^b	Ableitung des Ausmaßes ^c
Übelkeit und Erbrechen		
Hirnmetastasen - Ja	76,9 % vs. 47,8 % HR: 2,72 [1,26; 5,86] HR: 0,37 [0,17; 0,79] ^c p = 0,011 ^d Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome KI _o < 0,80 Geringerer Nutzen, Ausmaß: beträchtlich
Hirnmetastasen - Nein	HR: 1,15 [0,93; 1,42] p = 0,196 ^d	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Obstipation		
Bevacizumab- Vorbehandlung - Ja	33,3 % vs. 52,4 % HR: 0,33 [0,13; 0,82] p = 0,018 ^d Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome 0,80 < KI _o < 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Bevacizumab- Vorbehandlung - Nein	HR: 0,97 [0,76; 1,24] p = 0,807 ^d	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Bluthusten	HR: 0,90 [0,68; 1,19] p = 0,455	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Haarausfall	HR: 0,87 [0,72; 1,04] p = 0,109	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Husten	HR: 0,97 [0,78; 1,20] p = 0,764	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Mundschmerzen	HR: 1,02 [0,81; 1,28] p = 0,847	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Periphere Neuropathie	HR: 1,02 [0,83; 1,27] p = 0,831	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schluckbeschwerden	HR: 0,92 [0,72; 1,17] p = 0,480	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen (Arm / Schulter)	HR: 0,80 [0,63; 1,00] p = 0,046	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome 0,90 < KI _o < 1,00 Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 23: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Nintedanib + Docetaxel vs. Docetaxel (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	Nintedanib + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel Ereignisanteil^a Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit^b	Ableitung des Ausmaßes^c
Schmerzen (Brust)		
Bevacizumab- Vorbehandlung - Ja	HR: 0,38 [0,15; 0,98] p = 0,043 ^d	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome 0,90 < KI _o < 1,00 Zusatznutzen nicht belegt
Bevacizumab- Vorbehandlung - Nein	HR: 1,11 [0,88; 1,38] p = 0,363 ^d	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen (andere)	HR: 0,86 [0,69; 1,08] p = 0,184	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
EQ VAS: Gesundheitszustand	Mittelwertdifferenz der AUC: -0,0 [-1,6; 1,5] p = 0,963	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30: Funktionsskalen – Zeit bis zur Verschlechterung		
Globaler Gesundheitsstatus	HR: 0,88 [0,72; 1,07] p = 0,191	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Emotionale Funktion	HR: 1,07 [0,86; 1,32] p = 0,535	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Kognitive Funktion	HR: 1,03 [0,84; 1,27] p = 0,770	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Körperliche Funktion	HR: 0,92 [0,75; 1,12] p = 0,393	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Rollenfunktion	HR: 1,04 [0,86; 1,26] p = 0,708	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Soziale Funktion	HR: 0,97 [0,80; 1,19] p = 0,797	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	HR: 1,01 [0,78; 1,32] p = 0,932	größerer / geringerer Schaden nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 23: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Nintedanib + Docetaxel vs. Docetaxel (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	Nintedanib + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel Ereignisanteil ^a Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ^b	Ableitung des Ausmaßes ^c
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)		
weiblich	HR: 1,44 [1,08; 1,91] HR: 0,69 [0,52; 0,93] ^e 86,6 % vs. 70,6 % p = 0,012 ^d Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 < KI _o < 1,00 Größerer Schaden, Ausmaß: gering
männlich	HR: 0,95 [0,75; 1,20] p = 0,669 ^d	größerer / geringerer Schaden nicht belegt
Therapieabbruch wegen UE	HR: 1,08 [0,76; 1,54] p = 0,656	größerer / geringerer Schaden nicht belegt
<p>a: Angabe der Ereignisanteile, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen b: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen c: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) d: eigene Berechnung, asymptotisch e: Ereignisanteil Nintedanib + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel (umgedrehte Effektrichtung, um sofortige Anwendung der Grenzen zur Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens zu ermöglichen)</p> <p>AUC: Area under the curve; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ VAS: visuelle Analogskala des EuroQol; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall, KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core-30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire Lung Cancer-13; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 24 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens von Nintedanib + Docetaxel einfließen.

Tabelle 24: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Nintedanib + Docetaxel im Vergleich zu Docetaxel

Positive Effekte	Negative Effekte
Hirnmetastasen – nein <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering (Mortalität: Gesamtüberleben) 	Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen – Ausmaß: beträchtlich (nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome: Diarrhö)
Bevacizumab-Vorbehandlung - ja <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering (nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome: Obstipation) 	Hirnmetastasen – ja <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen – Ausmaß: gering (nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome: Appetitverlust) ▪ Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen – Ausmaß: beträchtlich (nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome: Übelkeit und Erbrechen)
	Geschlecht - Frauen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anhaltspunkt für einen größeren Schaden – Ausmaß: gering (schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen: schwere unerwünschte Ereignisse)

In der Gesamtschau ergeben sich positive und negative Effekte unterschiedlicher Ergebnissicherheit und Ausmaß, teilweise für verschiedene Subgruppen. Die positiven Effekte zeigen sich für Patienten ohne Hirnmetastasen in der Endpunktkategorie Mortalität und – für Patienten mit Bevacizumab-Vorbehandlung – in der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome. Negative Effekte liegen in den Endpunktkategorien nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome sowie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen jeweils für verschiedene Subgruppen vor.

Die Abwägung der positiven und negativen Effekte wird im Folgenden getrennt für Patienten mit und ohne Hirnmetastasen zu Studienbeginn vorgenommen.

Patienten ohne Hirnmetastasen

Für Patienten ohne Hirnmetastasen gibt es einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtüberleben. Dieser ist aufgrund der Endpunktkategorie Mortalität und der höheren Ergebnissicherheit für diese Patientengruppe aufseiten der positiven Ergebnisse maßgebend. Dem steht aufseiten der negativen Effekte maßgeblich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen mit Ausmaß beträchtlich für den Endpunkt Diarrhö (Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome) gegenüber. Die negativen Effekte können aufgrund der Ergebnissicherheit die positiven Effekte nicht infrage stellen, sodass sich für Patienten ohne Hirnmetastasen insgesamt ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Nintedanib + Docetaxel im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt.

Patienten mit Hirnmetastasen

Für Patienten mit Hirnmetastasen liegen mehrere negative Effekte gleicher Ergebnissicherheit (Anhaltspunkt) vor. Aufgrund des Ausmaßes ist der Anhaltspunkt für einen geringeren

Nutzen mit Ausmaß beträchtlich maßgebend. Dem steht auf Seiten der positiven Effekte ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen (Endpunktkategorie nicht schwere / nicht schwerwiegende Symptome) gegenüber, der allerdings nur für die Subgruppe der Patienten mit Bevacizumab-Vorbehandlung gilt. Aus diesem Grund ist der positive Effekt nicht geeignet, die negativen Effekte aufzuwiegen, sodass sich für Patienten mit Hirnmetastasen insgesamt ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Nintedanib + Docetaxel im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt.

Tabelle 25 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Nintedanib + Docetaxel im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 25: Nintedanib + Docetaxel – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Subgruppe	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Nintedanib wird angewendet in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem NSCLC mit Adenokarzinomhistologie nach Erstlinienchemotherapie	Chemotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed oder Gefitinib oder Erlotinib (nur für Patienten mit aktivierenden EGFR) oder Crizotinib (nur für Patienten mit aktivierenden ALK)	Patienten ohne Hirnmetastasen	Hinweis auf geringen Zusatznutzen
		Patienten mit Hirnmetastasen	Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>ALK: Anaplastic lymphoma kinase; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; G-BA: Gemeinsamer-Bundesausschuss</p>			

Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem NSCLC mit Adenokarzinomhistologie nach Erstlinienchemotherapie, bei denen keine Hirnmetastasen diagnostiziert wurden, einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Nintedanib + Docetaxel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel. Demgegenüber steht ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen bei Patienten mit Hirnmetastasen.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der für die gesamte Zielpopulation von Nintedanib + Docetaxel einen Hinweis auf einen Zusatznutzen mit dem Ausmaß beträchtlich ableitet.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

LUME-Lung 1

Boehringer Ingelheim. LUME-Lung 1: BIBF 1120 plus docetaxel as compared to placebo plus docetaxel in 2nd line non small cell lung cancer; full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 27.11.2014 [Zugriff: 05.03.2015]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00805194>.

Boehringer Ingelheim. LUME-Lung 1: BIBF 1120 plus docetaxel as compared to placebo plus docetaxel in 2nd line non small cell lung cancer; study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 27.11.2014 [Zugriff: 05.03.2015]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00805194>.

Boehringer Ingelheim International. Multicentre, randomised, double-blind, Phase III trial to investigate the efficacy and safety of oral BIBF 1120 plus standard docetaxel therapy compared to placebo plus standard docetaxel therapy in patients with stage IIIB/IV or recurrent non small cell lung cancer after failure of first line chemotherapy [online]. In: PharmNet.Bund Klinische Prüfungen. [Zugriff: 05.03.2015]. URL: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>.

Boehringer Ingelheim International. Multicentre, randomised, double-blind, Phase III trial to investigate the efficacy and safety of oral BIBF 1120 plus standard docetaxel therapy compared to placebo plus standard docetaxel therapy in patients with stage IIIB/IV or recurrent non small cell lung cancer after failure of first line chemotherapy [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 05.03.2015]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-004803-36/DE>.

Boehringer Ingelheim Pharma. Multicentre, randomised, double-blind, phase III trial to investigate the efficacy and safety of oral BIBF 1120 plus standard docetaxel therapy compared to placebo plus standard docetaxel therapy in patients with stage IIIB/IV or recurrent non small cell lung cancer after failure of first line chemotherapy (LUME-Lung 1): study 1199.13; clinical trial report (primary PFS analysis) [unveröffentlicht]. 2012.

Boehringer Ingelheim Pharma. Multicentre, randomised, double-blind, phase III trial to investigate the efficacy and safety of oral BIBF 1120 plus standard docetaxel therapy compared to placebo plus standard docetaxel therapy in patients with stage IIIB/IV or recurrent non small cell lung cancer after failure of first line chemotherapy (LUME-Lung 1): study 1199.13; clinical trial report (final OS analysis) [unveröffentlicht]. 2013.

Boehringer Ingelheim Pharma. Multicentre, randomised, double-blind, phase III trial to investigate the efficacy and safety of oral BIBF 1120 plus standard docetaxel therapy compared with placebo plus standard docetaxel therapy in patients with stage IIIB/IV or recurrent non-small cell lung cancer after failure of first-line chemotherapy (LUME-Lung 1): study 1199.13; final health economic report [unveröffentlicht]. 2014.

Reck M, Kaiser R, Mellemaard A, Douillard JY, Orlov S, Krzakowski M et al. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. *The Lancet Oncology* 2014; 15(2): 143-155.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3A, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3A (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der pU benennt eine Chemotherapie mit Docetaxel als zweckmäßige Vergleichstherapie. Er folgt damit der Festlegung des G-BA, der die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt hat:

- eine Chemotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed
oder
- Gefitinib oder Erlotinib (nur für Patienten mit aktivierenden EGFR)
oder
- Crizotinib (nur für Patienten mit aktivierenden ALK)

Dem Vorgehen des pU wird gefolgt.

2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4A)

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studienausswahl befinden sich in Modul 4A (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Fragestellung

Die Fragestellung des pU ist es, den Zusatznutzen von Nintedanib in Kombination mit Docetaxel bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem NSCLC mit Adenokarzinomhistologie nach Erstlinienchemotherapie gegenüber einer Chemotherapie mit Docetaxel in der Monotherapie zu untersuchen. Die Bewertung soll anhand patientenrelevanter Endpunkte auf der Basis von randomisiert kontrollierten Studien erfolgen.

Dem Vorgehen des pU wird gefolgt.

Einschlusskriterien

Die vom pU festgelegten Einschlusskriterien hinsichtlich der Studienpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, Endpunkte, Studien- und Publikationstyp, sowie Studiendauer sind geeignet, um die relevanten Studien für die Nutzenbewertung von Nintedanib + Docetaxel zu berücksichtigen. Die Bewertung des pU erfolgte anhand patientenrelevanter Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen. Der pU nennt aus diesen Kategorien eine Reihe von Endpunkten, die aus seiner Sicht patientenrelevant sind. Für einige der genannten Endpunkte ergibt sich die Patientenrelevanz

allerdings nicht unmittelbar. Die in den Einschlusskriterien des pU genannten Endpunkte werden daher auf Patientenrelevanz geprüft. Eine detaillierte Erläuterung zum Einschluss der patientenrelevanten Endpunkte ist Abschnitt 2.7.2.4.3 der vorliegenden Nutzenbewertung zu entnehmen.

2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4A (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Verzerrungsaspekte

Die Angaben des pU zum Vorgehen bei der Bewertung von Verzerrungsaspekten befinden sich in Modul 4A (Abschnitt 4.2.4) des Dossiers.

Der pU beschreibt in diesem Abschnitt die Methodik zur endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Bewertung der Verzerrungsaspekte für RCTs. Er bezieht sich für die Analyse des Verzerrungspotenzials auf die vorgegebenen Kriterien der Bewertungsbögen zur Einschätzung der Verzerrungsaspekte. Dieser Methodik wird gefolgt.

Studiendesign / Patientencharakteristika / Endpunkte

Die Angaben des pU zur Darstellung von Studiendesign und Patientencharakteristika sowie zur Auswahl der Endpunkte für die Bewertung befinden sich in Modul 4A (Abschnitte 4.2.5.1, 4.2.5.2) des Dossiers.

Studiendesign

Der pU gibt an, die einzuschließenden RCTs gemäß den Anforderungen des CONSORT-Statements darzustellen (Items 2b bis 14 inklusive des CONSORT-Flussdiagramms). Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Patientencharakteristika

Der pU beschreibt, die Charakterisierung der Patientenpopulation anhand der Kriterien Alter, Geschlecht, Ethnie, geografische Region, Rauchverhalten, Erkrankungsstadium bei Erstdiagnose, Krankheitsstatus zu Studieneintritt, Allgemeinzustand (ECOG), Vorhandensein von Hirnmetastasen, Vorbehandlung mit Bevacizumab und der Zeit seit Beginn der Erstlinientherapie vorzunehmen. Insgesamt gewährleisten die vom pU genannten Charakteristika eine adäquate Charakterisierung des Patientenkollektivs. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die für eine Charakterisierung der Patienten ausreichenden Merkmale dargestellt.

Endpunkte

Als patientenrelevante Endpunkte führt der pU Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität (progressionsfreies Überleben, objektive Ansprechrate, Krankheitskontrollrate, tumorbedingte Symptomatik und therapieassoziierte Symptomatik), gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen auf. Er beschreibt, warum diese aus seiner Sicht patientenrelevant sind. Die abschließende Auswahl der für die Bewertung des Zusatznutzens von Nintedanib + Docetaxel relevanten Endpunkte erfolgt unter Berücksichtigung von Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung und wird in Abschnitt 2.7.2.4.3 der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellt.

Statistische Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche)

Die Angaben des pU zur statistischen Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche) befinden sich in Modul 4A (Abschnitte 4.2.5.3 bis 4.2.5.6) des Dossiers.

Meta-Analysen

Da im Dossier nur eine relevante Studie für den direkten Vergleich von Nintedanib + Docetaxel mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (Docetaxel als Monotherapie) identifiziert wurde, hat der pU keine Meta-Analyse durchgeführt. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Sensitivitätsanalysen

Angaben zu den Sensitivitätsanalysen befinden sich in Abschnitt 4.2.5.4 des Dossiers. Der pU gibt an, die in den Studienberichten referenzierten Sensitivitätsanalysen zur Gesamtmortalität darzustellen. Weitere Angaben zur methodischen Durchführung fehlen. Bei den vom pU vorgelegten Sensitivitätsanalysen handelt es sich um die zusätzliche Berücksichtigung verschiedener Kovariablen (Stratifizierungsvariablen bzw. Stratifizierungsvariablen und die Summe der größten Durchmesser der Zielläsionen bzw. Stratifizierungsvariablen und die Zeit seit Beginn der Erstlinientherapie) bei der Auswertung des Endpunktes Mortalität. Darüber hinaus wurden keine weiteren Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen werden in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt.

Subgruppen / Effektmodifikatoren

Das Dossier enthält in Modul 4A in Abschnitt 4.2.5.5 Angaben dazu, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren, d. h. zur Analyse von Interaktionen zwischen Behandlung und Subgruppe, eingesetzt wurde. Der pU bewertet variierende Effekte zwischen Subgruppen mit Interaktionstests, wobei ein p-Wert $\geq 0,05$ und $< 0,2$ als Hinweis auf eine Interaktion gewertet wurde, ein p-Wert $< 0,05$ als Beleg für eine Interaktion. Der Methodik wird mit den folgenden Einschränkungen gefolgt.

Die in Abschnitt 2.7.2.4.2 beschriebene mögliche Verzerrung durch die unterschiedlichen Behandlungszeiten der Therapiearme kann bei der Betrachtung der Subgruppen zu unterschiedlichen Stärken der Verzerrung in den Subgruppen führen. Alleine durch diese Verzerrung können aus Interaktionstests statistisch signifikante Ergebnisse resultieren. Auch ist die Richtung einer Verzerrung nicht einzuschätzen.

Die Ergebnisse der Interaktionstests basierend auf Überlebenszeitanalysen für die Endpunkte zu UE sowie zur Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden deshalb nur bei einem Beleg für Interaktion berücksichtigt, d. h. wenn der p-Wert für eine Interaktion $< 0,05$ ist. Hinweise auf Interaktion ($0,05 \leq p < 0,2$) werden aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungszeiten in diesen Endpunkten nicht berücksichtigt (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2).

Indirekte Vergleiche

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung wird nachfolgend in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4A (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Studienliste des pU

Aus den vom pU vorgelegten Unterlagen ergibt sich kein Hinweis darauf, dass die Studienliste des pU unvollständig ist.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Suche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Erhebliche Abweichungen ergaben sich bei einer Überprüfung der Plausibilität der angegebenen Trefferzahlen für das ICTRP Search Portal. Zudem gibt es Hinweise darauf,

dass nicht die Originalsuchsyntax zur Dokumentation verwendet wurde. So hat der pU beispielsweise nicht alle durchsuchten Felder angegeben. Eine Überprüfung mit der wahrscheinlichen Suchsyntax des pU im ICTRP Search Portal ergab 17 Treffer, im Gegensatz zu den vom pU dokumentierten 8 Treffern. Diese Differenz ist nicht durch den unterschiedlichen Suchzeitraum zu erklären, zumal eine Einschränkung nach neuen Referenzen auf der Suchoberfläche für den Zeitraum von 16.10.2014 (Suche des pU) bis 08.01.2015 (eigene Suche) 2 neue Treffer ergab.

Zusammenfassung

Die bibliografische Recherche des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Die Suche in Studienregistern des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist dagegen nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt.

Dabei wurden keine zusätzlichen relevanten Studien zu Nintedanib identifiziert.

2.7.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4A (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1) des Dossiers.

Der Studienpool des pU zur Bewertung des Zusatznutzens von Nintedanib + Docetaxel enthält eine RCT zum Vergleich von Nintedanib + Docetaxel mit Placebo + Docetaxel (Studie LUME-Lung 1 [3]).

Für die Studie LUME-Lung 1 wird der Einschätzung des pU zur Relevanz gefolgt. Einzelne Aspekte zum Studiendesign und der eingeschlossenen Studienpopulation werden in Abschnitt 2.7.2.4.1 kommentiert.

2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

2.7.2.4.1 Studiendesign und Population

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4A (Abschnitt 4.3.1.2.1) des Dossiers.

Studiendesign

Die Angaben des pU zum Design der Studie LUME-Lung 1 sind insgesamt nachvollziehbar. Eine ausführliche Erläuterung des Designs ist Abschnitt 2.3.2 der vorliegenden Nutzenbewertung zu entnehmen.

Die Studie LUME-Lung 1 war zum Zeitpunkt der Erstellung des Dossiers noch nicht abgeschlossen. Die in den Studienunterlagen und in Modul 4A dargestellten Ergebnisse beziehen sich auf den zweiten Datenschnitt vom Februar 2013 (mit der prädefinierten finalen Analyse des Gesamtüberlebens). Die Studie wird beendet wenn der letzte Patient verstorben ist oder aus anderen Gründen nicht mehr weiter verfolgt werden kann.

Population

In die Studie LUME-Lung 1 wurden erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen und / oder metastasierten NSCLC im Stadium IIIB/IV oder einem rezidiviertem NSCLC nach einer Erstlinienchemotherapie aufgenommen. Im Falle einer rezidivierenden Erkrankung war ein zusätzliches Therapieregime im Sinne einer adjuvanten, neoadjuvanten oder einer adjuvanten plus neoadjuvanten Therapie erlaubt. Der pU schließt entsprechend der Zulassungsvoraussetzung ausschließlich Patienten mit der Tumorphistologie eines Adenokarzinoms in seine Bewertung ein. Dies sind ca. 50 % der Patienten der gesamten Studienpopulation aus LUME-Lung 1. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Intervention

Entsprechend der Fachinformation für Nintedanib [5] muss eine Dosisanpassung bei hämatologischen Nebenwirkungen mit einem CTCAE-Grad ≥ 3 erfolgen. Diese war laut Studienprotokoll nur für die Situation vorgesehen, in der die Patienten nach Absetzen von Docetaxel die Therapie mit Nintedanib in der Monotherapie fortgesetzt haben. In der relevanten Teilpopulation der Patienten mit Adenokarzinomhistologie der Studie LUME-Lung 1 trat insgesamt bei 20 % der Patienten im Nintedanib + Docetaxel-Arm bzw. bei 17,4 % der Patienten im Placebo + Docetaxel-Arm ein UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 für Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems auf. In diesen Raten sind auch Patienten einberechnet, die eine Monotherapie und damit eine zulassungskonforme Dosisanpassung erhielten. Der Einfluss dieser Abweichung von der Fachinformation auf die Ergebnisse wird insgesamt als vertretbar angesehen.

Weiterhin waren in der Studie LUME-Lung 1 Patienten, die weniger als 4 Zyklen der Kombinationstherapie mit Nintedanib + Docetaxel bzw. Placebo + Docetaxel erhielten von einer Monotherapie mit Nintedanib / Placebo ausgeschlossen. Gemäß den Angaben in der Fachinformation von Nintedanib [5] können die Patienten nach Absetzen von Docetaxel zwar die Therapie mit Nintedanib fortsetzen (solange ein klinischer Nutzen beobachtet wird), es finden sich jedoch keine Vorgaben zu einer Mindestanzahl vorab durchgeführter Zyklen mit Nintedanib + Docetaxel in der Kombinationstherapie. Aus den Unterlagen zur Studie LUME-Lung 1 lässt sich entnehmen, dass ca. 31 % der Patienten unter Nintedanib + Docetaxel und ca. 40 % der Patienten unter Placebo + Docetaxel (bezogen auf die Patienten mit Adenokarzinomhistologie) bereits nach ≤ 3 Zyklen die Therapie mit Docetaxel abbrachen, und somit entsprechend den Kriterien in der Studie keine fortgesetzte Nintedanib-Monotherapie vorgesehen war. Dabei ist zu allerdings berücksichtigen, dass sich unter diesen Patienten auch solche befinden, die innerhalb der ersten 3 Zyklen eine Krankheitsprogression

erlitten und protokollgemäß die gesamte Studienmedikation abbrechen. Für die Patienten ohne eine Krankheitsprogression innerhalb der ersten 3 Zyklen ist den Studienunterlagen nicht zu entnehmen, wie viele für eine Nintedanib-Monotherapie geeignet waren. Da die Kriterien für die Weiterbehandlung nach Absetzen von Docetaxel in beiden Studienarmen identisch waren, wird nicht von einem relevanten Einfluss auf die Ergebnisse der Studie ausgegangen.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU gibt in Modul 4A Abschnitt 4.3.1.2.1 an, dass für die Studie LUME-Lung 1 eine Übertragbarkeit der Studiendaten auf den deutschen Versorgungskontext gegeben sei. Als Begründung verweist der pU auf die gemäß den jeweiligen Fachinformationen eingesetzten Dosierungen der Studienmedikationen und die der deutschen Versorgungsrealität entsprechenden Patientenpopulation der Studie. Bei der Patientenpopulation führt der pU Daten des Tumorregisters Lungenkarzinom mit Datenstand Januar 2014 an [7], die ein im Vergleich zur LUME-Lung 1-Studie vergleichbaren Altersdurchschnitt und einen etwas geringeren Frauenanteil bei den Patienten zeigen, die in der Zweitlinie palliativ versorgt werden. Weiterhin führt der pU an, dass die Patienten in der Studie LUME-Lung 1 überwiegend nicht-asiatisch waren und in europäischen Studienzentren eingeschlossen wurden, wobei aufgrund der Übereinstimmung der deutschen und europäischen Leitlinien [8-10] eine Übertragbarkeit der Daten auf die deutsche Versorgungssituation gegeben sei.

Die vom pU aufgeführten Angaben sind nachvollziehbar. Insgesamt gibt es keine Hinweise darauf, dass die Studienergebnisse nicht auf den deutschen Versorgungskontext zu übertragen sind.

2.7.2.4.2 Verzerrungspotenzial

Die Angaben des pU zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4A (Abschnitt 4.3.1.2.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4A (Abschnitt 4.3.1.3.1, Anhang 4-F) des Dossiers. Detailinformationen zu der eingeschlossenen Studie, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingehen, befinden sich in Modul 4A (Anhang 4-E).

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist vollständig und nachvollziehbar beschrieben. Der Bewertung wird gefolgt.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Bis auf den Endpunkt Gesamtüberleben sind die Ergebnisse für alle weiteren Endpunkte durch die unterschiedlichen Beobachtungsdauern zwischen den Therapiearmen beeinflusst.

Die medianen Behandlungszeiten werden mit 4,3 Monaten im Nintedanib + Docetaxel-Arm und 3 Monaten im Placebo + Docetaxel-Arm angegeben. Die unterschiedlichen Behandlungszeiten resultieren daraus, dass die Einnahme der Medikamente bis zur

Krankheitsprogression oder nicht tolerierbaren Unverträglichkeit erfolgte und die Progression in der Placebo + Docetaxel-Gruppe früher eintrat (medianes Progressionsfreies Überleben im Nintedanib + Docetaxel-Arm liegt bei 4,2 bzw. im Docetaxel-Arm bei 2,8 Monaten). Aus diesem Grund ist die Annahme des Cox-Proportional-Hazards-Modells, dass es sich bei den Zensierungen um nicht-informative Zensierungen handelt, potenziell nicht gegeben und alle Ergebnisse, die auf einem Cox-Proportional-Hazards-Modell basieren, werden somit als potenziell hoch verzerrt eingestuft.

Aufgrund des starken Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen handelt es sich bei den über naive Proportionen geschätzten relativen Risiken um keine adäquate Auswertung, sodass diese, unter Berücksichtigung der Verzerrungsrichtung, nur qualitative Aussagen zulassen.

Gesamtüberleben

Der pU stuft das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben als niedrig ein. Dieser Bewertung wird gefolgt.

Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Endpunkte aus den Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand der Symptom- und Funktionsskalen der Fragebögen EORTC-QLQ C30 und LC13 stuft der pU jeweils als potenziell niedrig verzerrt ein. Die Ergebnisse für diese Endpunkte werden entgegen der Bewertung des pU aufgrund stark abweichender Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsarmen als potenziell hoch verzerrt angesehen.

Die Symptom- und Funktionsskalen der EORTC-Fragebögen QLQ C30 und LC13 sind im Dossier zweifach operationalisiert: als Rate der Patienten, die sich im Mittel über den Beobachtungszeitraum um mindestens 10 Punkte verbessern und als Zeit bis zur Verschlechterung. In die Analysen gingen alle Ereignisse unter Behandlung, sowie während der Follow-up-Visite im Zeitraum von 6-8 Wochen nach der letzten Behandlung ein. Aus der medianen Behandlungsdauer und dem Zeitraum für die Follow-up-Visite ergibt sich, dass die mediane Beobachtungsdauer im Placebo + Docetaxel-Arm etwa 77 – 79 % der medianen Beobachtungsdauer im Nintedanib + Docetaxel-Arm beträgt. Die Ergebnisse sind aufgrund des Unterschieds in den Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsgruppen potenziell hoch verzerrt.

Für die Rate der Patienten, die sich im Mittel über den Beobachtungszeitraum um mindestens 10 Punkte verbessern, schätzt der pU die relativen Risiken zudem über die naiven Proportionen. Dies stellt aufgrund der unterschiedlich langen Beobachtungsdauern keine adäquate Auswertung dar. Von den beiden Operationalisierungen wurde daher ausschließlich die Zeit bis zur Verschlechterung in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen (siehe auch Abschnitt 2.7.2.4.3).

Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS):

Der Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) wird vom pU als potenziell niedrig verzerrt eingestuft. Dieser Bewertung wird nicht gefolgt.

Die Ergebnisse dieses Endpunktes werden durch ein longitudinales Modell, adjustiert für die Stratifizierungsvariablen ECOG-Status, Bevacizumab-Vorbehandlung und Hirnmetastasen, geschätzt. Bei diesem sogenannten „mixed-effects growth curve model“ handelt es sich um ein Modell für wiederholte Messungen, bei dem alle Patienten mit den tatsächlich beobachteten Werten in die Auswertung eingehen. Das Verfahren liefert unverzerrte Schätzer, wenn die „Missing at random“-Annahme erfüllt ist. Diese Annahme kann in der Regel nicht überprüft werden. Aufgrund des hohen Anteils fehlender Werte zum Ende des ausgewerteten Zeitraums (Nintedanib + Docetaxel-Arm: 44 %; Placebo + Docetaxel-Arm: 54 %), sowie der fehlenden Begründung für die Auswahl des Auswertebereichs (Trunkierung der Daten nach der 18. Woche) wird das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Nebenwirkungen

Die Endpunkte zu UE werden vom pU als potenziell niedrig verzerrt eingestuft. Dieser Bewertung wird nicht gefolgt.

In die Analyse der UE gingen alle Ereignisse unter Behandlung inklusive einer Nachbeobachtung von bis zu 28 Tagen ein. Aus den medianen Behandlungsdauern und der Follow-up-Zeit von 28 Tagen für die UE ergibt sich, dass die mediane Beobachtungszeit im Docetaxel-Arm ca. 75 % der medianen Erhebungszeit im Nintedanib + Docetaxel-Arm beträgt.

Der pU legt für Endpunkte SUE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UE Auswertungen aus Überlebenszeitanalysen vor, die auf dem Cox-Proportional-Hazards-Modell basieren. Aufgrund des Unterschieds in den Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsgruppen, werden diese als potenziell hoch verzerrt eingestuft.

2.7.2.4.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zu Studienergebnissen befinden sich in Modul 4A (Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers.

Berücksichtigte Endpunkte

Wie in den Abschnitten 2.7.2.1 und 2.7.2.2 bereits beschrieben, wurden alle vom pU in die Bewertung eingeschlossenen Endpunkte bezüglich ihrer Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität überprüft. Die Ergebnisse dieser Prüfung werden im Folgenden dargestellt. Dabei wird jeweils beschrieben, ob ein Endpunkt bzw. eine Operationalisierung in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen wurde oder nicht.

Mortalität

- Gesamtüberleben: eingeschlossen

In der Studie LUME-Lung 1 wurde die Auswertung für den Endpunkt Gesamtüberleben nach 1151 Todesfällen oder bei weniger Todesfällen innerhalb von ca. 48 Monaten Studiendauer geplant. Die finale Auswertung zum Gesamtüberleben wurde nach ca. 50 Monaten Studiendauer durchgeführt. Diese Ergebnisse des zweiten Datenschnitts werden vom pU für die Bewertung herangezogen. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Morbidität

- progressionsfreies Überleben: nicht eingeschlossen

Der pU verweist auf Untersuchungen mit NSCLC-Patienten, die zeigen, dass Patienten eine Verlängerung des PFS als Vorteil wahrnehmen [11] und dass die Zeit ohne Tumorprogress sowie die Behandlung von tumorassoziierten Symptomen aus Patientensicht wichtige Entscheidungskriterien für die Wahl einer Therapie sind [12]. Zudem weist der pU auf die psychosozialen und krankheitsspezifischen Belastungen der Patienten bei der Diagnose eines Progresses hin. Es ist nachvollziehbar, dass eine Verzögerung des Fortschreitens der Erkrankung und die damit verbundene Behandlung für Patienten relevant sind. Diese Feststellung begründet jedoch nicht, dass ein Parameter, der zur Messung einer Progression und zur Therapiesteuerung eingesetzt wird, per se geeignet ist, einen patientenrelevanten Therapieeffekt eines Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu beschreiben. In der Studie LUME-Lung 1 wurde das PFS als Zeit von der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression oder Tod definiert. Die Krankheitsprogression wurde dabei ausschließlich mittels bildgebender Verfahren erhoben [Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST), Version 1.0]. Der Endpunkt wurde somit nicht über eine vom Patienten wahrnehmbare Symptomatik erfasst. Um anhand der Ergebnisse zum PFS konkrete Aussagen zu den vom pU genannten – mit dem Fortschreiten der Erkrankung einhergehenden – Endpunkten zu treffen (Symptome, Lebensqualität, psychische Belastungen), müsste vorausgesetzt sein, dass das PFS ein validierter Surrogatparameter für diese Endpunkte ist. Entsprechende Nachweise werden in den vom pU zitierten Veröffentlichungen nicht vorgebracht und auch nicht vom pU vorgelegt. Darüber hinaus sind diese Endpunkte selbst direkt messbar und wurden in der Studie LUME-Lung 1 auch erhoben. So wurde z. B. die gesundheitsbezogene Lebensqualität und die Morbidität (Symptomatik) mithilfe des krankheitsspezifischen Instruments EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 erfasst und die Ergebnisse im Dossier präsentiert.

Darüber hinaus merkt der pU an, dass die European Medicines Agency (EMA) das PFS neben dem Gesamtüberleben als einen akzeptablen, eigenständigen und patientenrelevanten primären Endpunkt anerkennt [13-15]. Es ist richtig, dass die EMA in ihrem Leitfaden in Erwägung zieht, dass der Endpunkt PFS einen Nutzen für Patientinnen und Patienten haben kann. Allerdings diskutiert die EMA die Möglichkeit, das PFS als primären Endpunkt in der Studie zu erheben, stets im Zusammenhang mit den Anforderungen an die Zulassung

(Nachweis klinischer Wirksamkeit und Unbedenklichkeit) und akzeptiert das PFS nicht uneingeschränkt [13]. Dies bedingt nicht zwangsläufig, dass dieser Parameter zur Beschreibung eines patientenrelevanten Therapieeffekts eines Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogen werden kann. Die EMA betont außerdem – ungeachtet der Möglichkeit, das PFS in Zulassungsstudien als Endpunkt zu definieren –, dass das Gesamtüberleben methodisch und klinisch insgesamt der überzeugendere Endpunkt ist [13].

- objektive Ansprechrates: nicht eingeschlossen

Das Tumoransprechen wurde in der eingeschlossenen Studie LUME-Lung 1 als vollständiges oder teilweises Ansprechen operationalisiert und mithilfe bildgebender Verfahren auf Basis der RECIST-Kriterien (Version 1.0) bestimmt.

Der pU begründet die Patientenrelevanz des Endpunkts Tumoransprechen damit, dass dieses ein Maß der Kontrolle des Tumorwachstums sei. Dabei führt der pU an, dass viele Patienten und ihre Behandler eine schnelle und effektive Tumorkontrolle sowie das Verzögern der Progression des Tumors als Vorteil ansehen würden – unabhängig von der Verlängerung des Gesamtüberlebens [16].

Das Tumoransprechen wird in der vorliegenden Nutzenbewertung ausschließlich als Surrogatparameter unklarer Validität eingestuft. Die Validität einer Surrogateigenschaft dieses Endpunkts wurde vom pU nicht belegt.

- Krankheitskontrollrate: nicht eingeschlossen

Die Krankheitskontrollrate wurde in der eingeschlossenen Studie LUME-Lung 1 als vollständiges oder teilweises Ansprechen oder als eine stabile Erkrankung operationalisiert und mithilfe bildgebender Verfahren auf Basis der RECIST-Kriterien (Version 1.0) bestimmt.

Der pU weist darauf hin, dass in dem Endpunkt der Krankheitskontrollrate neben einem kompletten und einem partiellem Ansprechen auch das Erreichen einer stabilen Erkrankung berücksichtigt wird. Aus Sicht des pU erreichen nur wenige Patienten mit fortgeschrittenen NSCLC nach einer Standardchemotherapie eine Verkleinerung des Tumors. Vielmehr erfahren die meisten Patienten nach Angaben des pU eine Stabilisierung der Erkrankung oder einen Krankheitsprogress. Die Krankheitskontrollrate erweise sich dementsprechend als stärkerer Prädiktor für das Überleben als das Tumoransprechen. Der pU legt hierzu eine Untersuchung von Lara 2008 [17] vor.

Die Krankheitskontrollrate wird in der vorliegenden Nutzenbewertung ausschließlich als Surrogatparameter unklarer Validität eingestuft. Die vom pU zitierte Arbeit von Lara 2008 [17] ist nicht geeignet, die Validität des Endpunktes als Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt nachzuweisen. Für ein valides Surrogat wäre es notwendig gewesen, die Assoziation von Therapieeffekten bezüglich Krankheitskontrollrate mit Therapieeffekten bez. Gesamtüberleben zu schätzen. Lara 2008 berücksichtigen jedoch nicht die randomisierte

Therapie als prognostischen Faktor in ihren Analysen, sondern die Faktoren Alter und Geschlecht sowie das Tumorstadium und den ECOG-Score.

- Symptomatik, gemessen anhand der Symptomskalen aus den Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13: eingeschlossen

Der krebspezifische Fragebogen EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) und sein lungenkrebspezifisches Ergänzungsmodul EORTC QLQ-LC13 werden für die Darstellung der Symptomatik der Erkrankung herangezogen, weiterhin die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 zur Darstellung der Lebensqualität. Beide Instrumente sind validiert [18-22].

Der EORTC QLQ-C30 besteht aus einer Skala zum globalen Gesundheitsstatus und zur Lebensqualität, 5 Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion) sowie Symptomskalen beziehungsweise Symptomen, die mit einzelnen Items erhoben werden (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö und finanzielle Schwierigkeiten). Die einzelnen Items werden auf einer Skala von 1 bis 4 (bzw. 1 bis 7 für die Fragen zum globalen Gesundheitsstatus) bewertet, die zur Auswertung in eine Skala von 0 bis 100 transformiert wird. Höhere Werte auf einer Skala bedeuten bei den Lebensqualitätsskalen eine höhere Lebensqualität, bei den Funktionsskalen eine bessere Funktion und bei den Symptomskalen eine Verschlechterung der Symptome [23]. Die einzelnen Komponenten des Fragebogens werden separat ausgewertet. Dieser Fragebogen erhebt damit sowohl die gesundheitsbezogene Lebensqualität als auch generelle Symptome von Krebspatienten. Der pU ordnet die Symptomskalen des Instruments der Morbidität zu, die Funktionsskalen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Zusätzlich wurde der EORTC QLQ-LC13 zur Erhebung spezifischer Symptomatik bei Patienten mit Lungenkrebs in der Studie angewendet [19]. Das Instrument bildet die Symptome Atemnot, Schmerz (Arm/Schulter, Brust), Husten, Mundschmerzen, Schluckbeschwerden, periphere Neuropathie, Haarausfall und Bluthusten ab. Der pU ordnet dieses Instrument der Morbidität zu. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Der pU operationalisiert die Analysen der Morbiditäts- und Lebensqualitätsskalen der EORTC-Fragebögen wie folgt:

- a) Anteil der Patienten, die während des Studienverlaufs im Mittel eine Verbesserung des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert über alle Zeitpunkte erreicht haben, zu denen sie den Fragebogen ausgefüllt haben (Responderanalyse),
- b) Zeit bis zur Verschlechterung des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert.

Abweichend vom Vorgehen des pU wurde von den beiden genannten Operationalisierungen ausschließlich die Zeit bis zur Verschlechterung in die vorliegende Nutzenbewertung

eingeschlossen. Aufgrund des natürlichen Verlaufs der Indikation wird eher von einer Verschlechterung der Symptomatik ausgegangen. Aus diesem Grund wurde dieser Endpunkt über die Zeit bis zur Verschlechterung als hinreichend abgebildet angesehen. Die Verbesserung der Symptomatik wurde nicht zusätzlich betrachtet. Weitere Angaben sind Abschnitt 2.7.2.4.2 der vorliegenden Nutzenbewertung zu entnehmen.

Hinsichtlich der Beobachtungsdauer für den Endpunkt Symptomatik und für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gibt der pU in Modul 4A des Dossiers an, dass die Beurteilung mittels Fragebogen jeweils zu Beginn eines Behandlungszyklus sowie alle 3 Wochen während der Follow-up Phase beurteilt wird. Dies stimmt nicht mit den Angaben in den Studienunterlagen überein, gemäß denen die Auswertung 6 bis 8 Wochen nach Beendigung der Studienmedikation (bis zur ersten Follow-up Visite) erfolgte.

- Gesundheitszustand, gemessen mittels EQ-5D-VAS: eingeschlossen

Der pU zieht die EQ-5D-VAS zur Bewertung des momentanen Gesundheitszustands des Patienten heran. Die EQ-5D-VAS wird als valide eingestuft und wird für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand der Funktionsskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30: eingeschlossen

Wie bereits für den Endpunkt Symptomatik beschrieben, erhebt das Instrument EORTC QLQ-C30 neben generellen und krankheitsspezifischen Symptomen auch Aspekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität: eine Skala zum globalen Gesundheitsstatus und 5 Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion).

Abweichend vom Vorgehen des pU wurde von den beiden unter dem Endpunkt Symptomatik genannten Operationalisierungen ausschließlich die Zeit bis zur Verschlechterung in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen. Aufgrund des natürlichen Verlaufs der Indikation wird eher von einer Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ausgegangen. Aus diesem Grund wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität über die Zeit bis zur Verschlechterung als hinreichend abgebildet angesehen. Die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde nicht zusätzlich betrachtet. Weitere Angaben sind Abschnitt 2.7.2.4.2 der vorliegenden Nutzenbewertung zu entnehmen.

- gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand des Fragebogens EQ-5D: nicht eingeschlossen

Der Fragebogen EQ-5D misst 5 Dimensionen des aktuellen Gesundheitszustands (Utility Score) und enthält zusätzlich eine visuelle Analogskala zur Selbstbewertung des aktuellen Gesundheitszustands (VAS). Die VAS wird in der vorliegenden Nutzenbewertung unter dem Komplex Morbidität (Gesundheitszustand) gefasst. Aus den Angaben in den vorliegenden

Unterlagen zur Erhebung dieses Endpunkts geht hervor, dass der Summenscore nur als Nutzwert und damit nicht als eigentlicher Nutzenparameter interpretiert werden kann. Der EQ-5D Indexwert wird daher nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Nebenwirkungen

- Gesamtrate UE: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

Die Gesamtrate der UE wird nicht eingeschlossen, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Die Gesamtrate der UE wird lediglich ergänzend dargestellt.

- SUE: eingeschlossen
- schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3): eingeschlossen
- Abbruch wegen UE: eingeschlossen
- UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 , die bei ≥ 5 % der Patienten eines Behandlungsarms auftraten: nicht eingeschlossen

Der pU identifizierte die MedDRA PTs Diarrhö, Dyspnoe, Neutropenie, febrile Neutropenie und Verminderung der neutrophilen Granulozyten als häufige UE mit einem CTCAE-Grad ≥ 3 , die bei ≥ 5 % der Patienten eines Behandlungsarms auftraten. Da die 3 letztgenannten Ereignisse (Neutropenie, febrile Neutropenie und Verminderung der neutrophilen Granulozyten) aus Sicht des pU zum medizinischen Konzept der Neutropenie gehören, stellt der pU zudem die Special Search Category (SSC) „Neutropenie“ dar, die diese Ereignisse umfasst.

Der vom pU definierte Endpunkt der SSC „Neutropenie“ wird für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen, da darin auch die Komponente „Verminderung der neutrophilen Granulozyten“ enthalten ist. Es handelt sich dabei um einen Laborparameter, der nicht der Definition eines patientenrelevanten Endpunkts entspricht.

Der pU begründet zudem nicht, warum er die Auswahl spezifischer UE und damit die Berechnung von Überlebenszeitanalysen für diese Endpunkte auf schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) beschränkt. Dies ist auch nicht nachvollziehbar. So zeigte sich beispielsweise bei dem Ereignis schwerer febriler Neutropenien (CTCAE-Grad ≥ 3) in der Überlebenszeitanalyse ein nicht statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Ob dies auch für die schwerwiegenden febrilen Neutropenien (auf Basis von SUE) der Fall wäre, lässt sich anhand der Informationen im Dossier nicht beurteilen. Denn bezogen auf die rohen Raten zeigte sich bei den schwerwiegenden febrilen Neutropenien (siehe Tabelle 30 in Anhang B) ein deutlich größerer Unterschied zuungunsten von Nintedanib + Docetaxel als bei den schweren febrilen Neutropenien (siehe Tabelle 31 in Anhang B).

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden spezifische UE auf Basis der Häufigkeit und der Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen in der Studie LUME-Lung 1 sowie unter

Berücksichtigung der Patientenrelevanz ausgewählt. Dabei wurden keine für die Nutzenbewertung relevanten spezifischen UE identifiziert. In Anhang B der vorliegenden Nutzenbewertung sind UE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) dargestellt, die in einer Häufigkeit von $\geq 10\%$ bzw. $\geq 5\%$ in einer der beiden Behandlungsgruppen auftraten, sowie SUE und Abbrüche wegen UE mit einer Häufigkeit von $\geq 1\%$ in einer Behandlungsgruppe.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Der pU betrachtet in seiner Bewertung die folgenden Subgruppenmerkmale:

- Alter (< 65 Jahre / ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (m / w)
- Geografische Region (Asien / Südafrika / Europa)
- ECOG-PS zu Studienbeginn (0 / 1)
- Hirnmetastasen zu Studienbeginn (ja / nein)
- Bevacizumab-Vorbehandlung (ja / nein)
- Raucherstatus (Nieraucher / aktiver Raucher bzw. Ex-Raucher)
- Zeit seit Beginn der Erstlinien-Therapie (< 9 Monate / ≥ 9 Monate)

Mit Ausnahme der Subgruppenmerkmale geografische Region und Zeit seit Beginn der Erstlinien-Therapie waren die aufgeführten Subgruppenmerkmale inklusive der Trennwerte in der Studie LUME-Lung 1 a priori für die Endpunkte Gesamtüberleben und PFS geplant. Der pU legt in Modul 4A die Subgruppenergebnisse zu den weiteren Endpunkten dar. Die Subgruppenmerkmale ECOG-PS, Hirnmetastasen und Bevacizumab-Vorbehandlung waren zudem Stratifizierungsfaktoren für die Randomisierung.

Die vom pU betrachteten Subgruppenanalysen werden für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen, mit Ausnahme des Effektmodifikators Zeit seit Beginn der Erstlinientherapie (< 9 Monate / ≥ 9 Monate). Für diesen Effektmodifikator fehlt in Modul 4A eine Begründung für die Auswahl der post hoc definierten Trennwerte.

Die Merkmale Alter und Geschlecht sind aufgrund der sozialrechtlichen Notwendigkeit gemäß § 139a Abs. 2 SGB V relevant. Die Länder- und Zentrumseffekte werden aus Sicht des pU über die Subgruppenanalysen für die geografische Region abgebildet. Hinsichtlich der Zentrumseffekte wird dem pU nicht gefolgt, da in den Ländern Asien, Südafrika und Europa jeweils mehrere Zentren an der Studiendurchführung beteiligt waren. Darüber hinaus werden für die vorliegende Nutzenbewertung der ECOG-Status zu Studienbeginn sowie das Vorliegen von Hirnmetastasen zu Studienbeginn als Ausprägung der Krankheitsschwere bzw. des Krankheitsstadiums herangezogen. Die Bevacizumab-Vorbehandlung sowie der Raucherstatus stellen möglicherweise prognostische Faktoren dar.

Übergreifend ist anzumerken, dass der pU aufgrund des multiplen Testens nur von eingeschränkter Aussagekraft der Interaktionstests für Subgruppeneffekte ausgeht. Dem kann prinzipiell zugestimmt werden. Gemäß den Angaben in Abschnitt 4.4.1 von Modul 4A stellt der pU die Subgruppenergebnisse zwar dar, zieht diese jedoch nicht für die Ableitung des Zusatznutzens heran. Allerdings besteht die sozialrechtliche Notwendigkeit, mindestens alters-, geschlechts- und lebenslagenspezifische Besonderheiten explizit für die Nutzenbewertung zu berücksichtigen (siehe Methoden des Instituts, Abschnitt 7.1.6 [6]).

2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Nintedanib + Docetaxel herangezogen.

2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Nintedanib + Docetaxel herangezogen.

2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Nintedanib + Docetaxel herangezogen.

2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4A (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU bezieht sich in seiner Beurteilung auf die Studie LUME-Lung 1, die er als Studie mit einem niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene ansieht und der höchsten Evidenzstufe zuordnet. Da der pU ebenfalls auf Endpunktebene ein niedriges Verzerrungspotenzials annimmt, lassen sich aus seiner Sicht Hinweise auf einen Zusatznutzen ableiten.

Der Einschätzung des pU wird nur bedingt gefolgt. Zwar ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig einzustufen, auf Endpunktebene wurde jedoch lediglich für das Gesamtüberleben ein niedriges Verzerrungspotenzial, für alle weiteren Endpunkte ein hohes Verzerrungspotenzial festgestellt (siehe 2.7.2.4.2). Entsprechend kann dies bei der Bewertung des Zusatznutzens zu einer Herabstufung von Hinweis auf einen Anhaltspunkt führen.

Für die Subgruppenanalysen weist der pU darauf hin, dass bei einigen Subgruppen aufgrund des multiplen Testens falsch-positive statistisch signifikante Effektmodifikationen auftraten.

Die Interaktionstests sind daher aus Sicht des pU nur von eingeschränkter Aussagekraft, weshalb der pU signifikante Unterschiede zwischen den Subgruppen im Dossier zwar beschreibt, aber nicht für die Ableitung des Zusatznutzens heranzieht.

Diesem Vorgehen des pU wird nicht gefolgt. Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials der vorliegenden Daten, wird die Unsicherheit der Ergebnisse aber insofern berücksichtigt, dass nur Subgruppenanalysen für die Belege für eine Interaktion ($p < 0,05$) vorliegen in die Bewertung einfließen (siehe 2.7.2.2).

2.7.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4A (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Für erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom mit Adenokarzinomhistologie nach Erstlinienchemotherapie leitet der pU auf Basis der LUME-Lung 1-Studie einen beträchtlichen Zusatznutzen von Nintedanib + Docetaxel vs. Docetaxel ab.

Nach Einschätzung des pU beruht der Zusatznutzen insbesondere auf der Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens um 2,3 Monate auf 12,6 Monate, und zudem der Verbesserung der Endpunkte PFS, Krankheitskontrollrate und Lebensqualität bei gut kontrollierbaren Nebenwirkungen.

Wie in den vorangegangenen Abschnitten beschrieben (hauptsächlich Abschnitte 2.4, 2.7.2.4.2 und 2.7.2.4.3) ergeben sich in der vorliegenden Nutzenbewertung vom pU abweichende Einschätzungen zur Ableitung des Zusatznutzens. Zum einen wurden die Endpunkte PFS und Krankheitskontrollrate aufgrund der vorliegenden Operationalisierungen nicht als patientenrelevante Endpunkte betrachtet, zum anderen wurden Subgruppenanalysen für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Das hohe Verzerrungspotenzial der Endpunkte (mit Ausnahme des Gesamtüberlebens) führte zudem zu einer Herabstufung der Wahrscheinlichkeit der Ergebnisse. Die Beurteilung des Zusatznutzens in der vorliegenden Nutzenbewertung ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Nintedanib + Docetaxel eingesetzt.

2.7.2.9.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier wurden keine nichtrandomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Nintedanib + Docetaxel herangezogen.

2.7.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU macht in Modul 4A Abschnitt 4.5.4 keine Angabe zur Verwendung von Surrogatendpunkten.

3 Kosten der Therapie

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

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU beschreibt die Erkrankung nachvollziehbar. Zur Bestimmung der Zielpopulation berücksichtigt der pU sowohl die Fachinformation von Nintedanib als auch den Beschluss des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Laut Fachinformation besteht die Zielpopulation aus erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem NSCLC mit Adenokarzinomhistologie nach Erstlinienchemotherapie [5].

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU führt aus, dass Nintedanib der erste Angiogenese-Inhibitor ist, der für die Zweitlinien-Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC zugelassen ist und eine wirksame und sichere Behandlungsoption darstellt. Der Bedarf an verbesserten Therapieoptionen wird somit gedeckt.

3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Die Angaben zur Inzidenz, Prävalenz und den Überlebensraten des Lungenkarzinoms für das Jahr 2010 entnimmt der pU einem gemeinsamen Bericht des Robert Koch-Instituts (RKI) und dem Zentrum für Krebsregisterdaten [24].

Der pU ermittelt alle Patienten mit Lungenkarzinom, die nach Schätzungen im Jahr 2015 behandelt werden. Als Ausgangswert seiner Berechnung bestimmt der pU die 5-Jahresprävalenz des Lungenkarzinoms für das Jahr 2014 (68 561 bis 79 491 Patienten) und addiert die Inzidenz für das Jahr 2015 (54 972 bis 56 203 Patienten). Die Inzidenz ermittelt er mithilfe konstanter alters- und geschlechtsspezifischer roher Erkrankungsraten aus dem Jahr 2010 und multipliziert diese mit den vom statistischen Bundesamt prognostizierten Personenzahlen. Die 5-Jahresprävalenz schätzt der pU mithilfe der ermittelten Inzidenz und einer geschlechtsspezifischen Perioden-Überlebensrate.

Über weitere 6 Rechenschritte grenzt der pU diese Patientengruppe auf die Zielpopulation ein. Dabei berechnet der pU jeweils einen Anteilswert.

1) Lungenkrebspatienten mit NSCLC

Der pU ermittelt den Anteil (80,3 % bis 82 %) aus 3 Quellen: dem Tumorregister München zu kleinzelligem und nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom [25,26], einem vom pU geförderten

Tumorregister und einem Vortrag zur Epidemiologie des Lungenkarzinoms der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren und Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch Klinische Krebsregister [27].

2) NSCLC-Patienten in Zweitlinientherapie

Der pU ermittelte einen Anteil von 25,3 % bis 31,3 % der NSCLC-Patienten, die eine Zweitlinientherapie erhalten. Als Quellen zieht er hier eine Marktforschungsstudie [28] und eine Registeranalyse [7] heran.

3) NSCLC-Patienten in Zweitlinientherapie mit Adenokarzinom

Zur Abschätzung, wie viele Patienten der NSCLC-Patienten in Zweitlinientherapie ein Adenokarzinom haben, zieht der pU ebenfalls die Marktforschungsstudie [28] und die Registeranalyse [7] heran. Er ermittelt einen Anteil von 61,2 % bis 65,1 %.

4) NSCLC-Patienten in Zweitlinientherapie mit Adenokarzinom mit vorheriger palliativer Erstlinienchemotherapie

Die Patienten in Zweitlinientherapie mit Adenokarzinom unterteilen sich in Patienten, die in der Erstlinie eine Chemotherapie erhalten haben, und in die, die z. B. Crizotinib, Erlotinib oder Gefitinib erhalten haben. Der Anteil Patienten, die eine Chemotherapie erhalten haben, liegt laut pU zwischen 69,2 % und 92,5 %. Als Quelle zieht der pU ebenfalls die Marktforschungsstudie [28] und die Registeranalyse [7] heran.

5) NSCLC-Patienten in Zweitlinientherapie mit Adenokarzinom mit vorheriger palliativer Erstlinienchemotherapie, für die eine weitere Chemotherapie infrage kommt

Zur Schätzung der Patienten in Zweitlinientherapie mit Adenokarzinom, für die nach einer palliativen Erstlinienchemotherapie eine weitere Chemotherapie infrage kommt, zieht der pU ebenfalls die Marktforschungsstudie [28] und die Registeranalyse [7] heran. Demnach sind 71,7 % bis 83,5 % für eine weitere Chemotherapie geeignet. Zur Ermittlung des Anteils wurden die Patienten betrachtet, die in der Zweitlinie mit einer Chemotherapie behandelt wurden.

6) Übertragung der Ergebnisse auf die GKV-Versicherten

Der pU ermittelt einen Anteil von 86,5 % GKV-Versicherten. Daraus ergeben sich 6592 bis 15 148 Patienten als GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Die Datenlage in Deutschland ist für diese Zielpopulation unsicher, wie der pU ebenfalls diskutiert. So wurde in die herangezogenen Studien zum Teil eine kleine Patientenpopulation eingeschlossen oder sie wurden regional durchgeführt. Die Patientenkollektive lassen bei einigen Anteilsberechnungen nicht die spezifischen Eigenschaften erkennen, die für die

Ermittlung erforderlich sind. Zusammenfassend ist eine Übertragbarkeit und Generalisierbarkeit der Daten eingeschränkt.

Die Minimum-Angaben zur Schätzung des Anteils der NSCLC-Patienten, die eine Zweitlinientherapie bekommen, und der Patienten, die ein Adenokarzinom haben, beziehen sich auf NSCLC-Patienten im Stadium IIIB/IV. Eine Einschränkung der Grundgesamtheit auf diese beiden Stadien bei der Anteilsermittlung begründet der pU nicht. Auf welche Grundgesamtheit sich die Maximum-Werte zur Schätzung des Anteils der NSCLC-Patienten, die eine Zweitlinientherapie bekommen, und der Patienten, die ein Adenokarzinom haben, beziehen, ist nicht nachvollziehbar.

Der Anteil der Patienten in Zweitlinientherapie mit Adenokarzinom, für die nach einer palliativen Erstlinienchemotherapie eine weitere Chemotherapie infrage kommt, wurde durch die Patienten operationalisiert, die in der Versorgungsrealität in der Zweitlinie mit einer Chemotherapie behandelt wurden. Diese Operationalisierung birgt eine Unsicherheit in 2 Richtungen, denn Patienten könnten eine Chemotherapie erhalten haben, obwohl sie nicht mehr dafür infrage kommen, und vice versa. Der pU trifft somit die Annahme, dass sich die Zahl der Patienten, die eine Zweitlinienchemotherapie erhalten haben, mit den Patienten deckt, die dafür infrage kamen.

Zur Ermittlung der Patienten mit Lungenkarzinom addiert der pU die 5-Jahresprävalenz für 2014 mit der Inzidenz für 2015 und schließt somit auch die Patienten ein, die im Jahr 2015 versterben. Die vom pU ermittelte Zielpopulation stellt somit die Obergrenze dar. Berücksichtigt man als Ausgangswert die 5-Jahresprävalenz für 2015 ergibt sich eine Untergrenze von 3697 Patienten.

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

Der pU geht von einer konstanten alters- und geschlechtsspezifischen rohen Erkrankungsrate für das Lungenkarzinom seit 2011 aus. Aufgrund des demografischen Wandels errechnet er eine Zunahme der absoluten Zahlen für die Inzidenz und die 5-Jahresprävalenz.

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zum Ausmaß und der Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

Der pU reklamiert einen therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen für die gesamte GKV-Zielpopulation. In der Nutzenbewertung identifiziert das Institut jedoch ein unterschiedliches Ausmaß des Zusatznutzens für Patienten mit Hirnmetastasen und ohne Hirnmetastasen.

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

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

Der G-BA hat für Nintedanib in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem NSCLC mit Adenokarzinomhistologie nach Erstlinienchemotherapie folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt:

- eine Chemotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed
oder
- Gefitinib oder Erlotinib (nur für Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen)
oder
- Crizotinib (nur für Patienten mit aktivierenden ALK-Mutationen)

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Docetaxel, Pemetrexed, Gefitinib, Erlotinib und Crizotinib sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen den Fachinformationen [4,29-32]. Docetaxel und Pemetrexed werden zyklisch verabreicht (21 Tage pro Zyklus). Der pU ermittelt abgerundet jeweils 17 Behandlungszyklen pro Jahr.

Für Nintedanib empfiehlt die Fachinformation die Gabe „an den Tagen 2 bis 21 eines 21-tägigen Standardbehandlungszyklus mit Docetaxel“. Nintedanib „darf nicht am selben Tag der Anwendung der Chemotherapie mit Docetaxel (= Tag 1) eingenommen werden“ [5]. Der pU bestimmt für 17 Behandlungszyklen mit Docetaxel die Anzahl der Tage, an denen Nintedanib verabreicht wird (20 Tage pro Zyklus). Es ergeben sich laut pU 340 Behandlungstage mit Nintedanib pro Jahr.

Der pU berechnet die Behandlungstage mit Nintedanib auf Grundlage der abgerundeten Behandlungszyklen mit Docetaxel. Dabei bleibt ein angebrochener Zyklus unberücksichtigt, der zusätzliche Behandlungstage mit Nintedanib umfasst. Für die Ermittlung der Kosten bezogen auf das gesamte Jahr, inklusive des angebrochenen Zyklus, sind für Nintedanib 348 Behandlungstage (365 Tage minus 17 Behandlungstage mit Docetaxel) anzusetzen.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zur Dosierung von Nintedanib, Docetaxel, Pemetrexed, Gefitinib, Erlotinib und Crizotinib sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen den Fachinformationen [4,5,29-32]. Docetaxel und Pemetrexed werden zyklisch (jeweils am 1. Tag eines 21-tägigen Zyklus) als Infusion verabreicht. Die orale Gabe von Gefitinib, Erlotinib und Crizotinib erfolgt täglich.

3.2.3 Kosten

Der pU entnimmt die Preise für Docetaxel, Pemetrexed, Gefitinib, Erlotinib und Crizotinib der Lauer-Taxe mit Stand vom 15.10.2014. Seine Angaben sind plausibel. Der Preis für

Nintedanib entspricht dem Stand der Lauer-Taxe vom 15.01.2015. Das Arzneimittel ist erstmalig am 01.01.2015 gelistet.

Die Arzneimittelkosten für Nintedanib, Docetaxel, Pemetrexed, Gefitinib, Erlotinib und Crizotinib sind plausibel.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU berücksichtigt für Docetaxel und Pemetrexed Pauschalen aus Onkologievereinbarungen und der Hilfstaxe.

Pauschalen der Onkologievereinbarungen finden bei der Kostenberechnung keine Berücksichtigung. Für die Berechnung der Kosten der zytostatischen Infusionstherapie wird dafür die EBM-Ziffer „02100 Infusion“ bzw. „02101 Infusionstherapie“ zugrunde gelegt. Zusätzlich fallen geringfügige Kosten für GKV-Leistungen getrieben von den Fachinformationen an (z. B. Untersuchung der Transaminasen). Die Kosten der Hilfstaxe werden gesondert dargestellt.

Für Pemetrexed berechnet der pU Arzneimittelkosten für die Prämedikation (Dexamethason, Folsäure, Vitamin B12). Für Dexamethason legt er Tabletten mit der Wirkstoffstärke 8mg zugrunde, obwohl eine Wirkstoffstärke mit 4mg notwendig ist.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten für Nintedanib in Kombination mit Docetaxel pro Patient mit 62 287,03 € (zuzüglich 1377,00 € nach Hilfstaxe). Bedingt durch eine höhere Anzahl von Behandlungstagen von Nintedanib und Abweichungen bei den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ergeben sich Jahrestherapiekosten in Höhe von 62 727,97 € (zuzüglich 1377,00 € nach Hilfstaxe).

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten für Docetaxel pro Patient mit 23 856,83 € (zuzüglich 1377,00 € nach Hilfstaxe). Durch Abweichungen bei den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ergeben sich Jahrestherapiekosten in Höhe von 23 376,53 € (zuzüglich 1377,00 € nach Hilfstaxe).

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten für Pemetrexed pro Patient mit 71 506,09 € bis 71 571,79 € (zuzüglich 1377,00 € nach Hilfstaxe). Durch Abweichungen bei den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ergeben sich Jahrestherapiekosten in Höhe von 70 865,09 € bis 70 930,79 € (zuzüglich 1377,00 € nach Hilfstaxe).

Für die weiteren zweckmäßigen Vergleichstherapien ergeben sich laut pU folgende Jahrestherapiekosten: Für Gefitinib 39 695,21 € für Erlotinib 32 408,82 € und für Crizotinib 74 046,31 €. Diese Angaben sind in ihrer Größenordnung plausibel.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU macht keine Angaben zu den Versorgungsanteilen, da seiner Aussage nach keine aktuellen und repräsentativen Daten zur Verfügung stehen.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die Vorgehensweise des pU zur Abschätzung der Größe der GKV-Zielpopulation ist nachvollziehbar und plausibel, allerdings stellt die Größe aufgrund des Ausgangswerts die Obergrenze dar und weist Unsicherheit in unbekannter Größenordnung auf. Berücksichtigt man als Ausgangswert die 5-Jahresprävalenz für 2015 ergibt sich eine Untergrenze von 3697 Patienten.

Es ergeben sich etwas höhere Jahrestherapiekosten für Nintedanib in Kombination mit Docetaxel und etwas niedrigere Jahrestherapiekosten für die zweckmäßigen Vergleichstherapien Docetaxel und Pentrexed. Die Kosten für Gefitinib, Erlotinib und Crizotinib sind in ihrer Größenordnung plausibel.

4 Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

4.1 Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1)

Modul 1 stellt primär eine Zusammenfassung der Angaben aus anderen Modulen dar. Angaben zur Bewertung der Inhalte befinden sich in den Abschnitten 2.7, 3.1, 3.2, 4.2 und 4.3 sowie in Kapitel 5 dieses Dokuments.

4.2 Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)

Die allgemeinen Angaben des pU zum Arzneimittel und zugelassenen Anwendungsgebieten befinden sich in Modul 2 (Abschnitte 2.1 bis 2.4) des Dossiers.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

Der pU stellt den Wirkmechanismus des Arzneimittels sowie weitere Therapieoptionen im Anwendungsgebiet nachvollziehbar dar, einschließlich einer Abgrenzung des Wirkmechanismus von Nintedanib zu anderen hierfür zugelassenen Wirkstoffen.

Zugelassene Anwendungsgebiete

Das im Dossier dargestellte Anwendungsgebiet entspricht den Angaben in der Fach- und Gebrauchsinformation. Für Nintedanib gibt es in Deutschland kein weiteres Anwendungsgebiet.

4.3 Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3A, Abschnitt 3.4)

Die Angaben des pU zur qualitätsgesicherten Anwendung befinden sich in Modul 3A (Abschnitt 3.4) des Dossiers.

Die Angaben in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 des Dossiers sind im Abgleich mit den vorgeschriebenen Quellen (z. B. der Fach- oder Gebrauchsinformation, dem Risk-Management-Plan) umfassend. Es sind keine Mängel in der Darstellung der qualitätsgesicherten Anwendung im Dossier festzustellen.

5 Zusammenfassung der Dossierbewertung

5.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Nintedanib wird angewendet in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiviertem NSCLC mit Adenokarzinomhistologie nach Erstlinienchemotherapie.

5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 26 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 26: Nintedanib + Docetaxel – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Subgruppe	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Kombinationstherapie mit Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiviertem NSCLC mit Adenokarzinomhistologie nach Erstlinienchemotherapie	Chemotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed oder Gefitinib oder Erlotinib (nur für Patienten mit aktivierenden EGFR) oder Crizotinib (nur für Patienten mit aktivierenden ALK)	Patienten ohne Hirnmetastasen	Hinweis auf geringen Zusatznutzen
		Patienten mit Hirnmetastasen	Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. ALK: Anaplastic lymphoma kinase; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; G-BA: Gemeinsamer-Bundesausschuss</p>			

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

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

Tabelle 27: 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	Erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem NSCLC mit Adenokarzinomhistologie nach Erstlinienchemotherapie	6592 ^a – 15 148 ^a	Die Vorgehensweise des pU zur Abschätzung der Größe der GKV-Zielpopulation ist nachvollziehbar und plausibel, allerdings stellt die Größe aufgrund des Ausgangswerts die Obergrenze dar und weist Unsicherheit in unbekannter Größenordnung auf. Berücksichtigt man als Ausgangswert die 5-Jahresprävalenz für 2015 ergibt sich eine Untergrenze von 3697 Patienten.
	mit Hirnmetastasen	k. A.	
	ohne Hirnmetastasen	k. A.	
a: Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; k. A.: keine Angabe; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 28: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar
Nintedanib in Kombination mit Docetaxel	Erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem NSCLC mit Adenokarzinomhistologie nach Erstlinienchemotherapie	62 287,03 (zuzüglich 1377,00 € nach Hilfstaxe) ^a	Es ergeben sich Jahrestherapiekosten in Höhe von 62 727,97 € (zuzüglich 1377,00 € nach Hilfstaxe) bedingt durch eine höhere Anzahl von Behandlungstagen für Nintedanib und durch Abweichungen bei den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.
Docetaxel	Erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem NSCLC mit Adenokarzinomhistologie nach Erstlinienchemotherapie	23 856,83 (zuzüglich 1377,00 € nach Hilfstaxe) ^a	Es ergeben sich Jahrestherapiekosten in Höhe von 23 376,53 € (zuzüglich 1377,00 € nach Hilfstaxe) bedingt durch Abweichungen bei den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.
Pemetrexed	Erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem NSCLC mit Adenokarzinomhistologie nach Erstlinienchemotherapie	71 506,09 bis 71 571,79 (zuzüglich 1377,00 € nach Hilfstaxe) ^a	Es ergeben sich Jahrestherapiekosten in Höhe von 70 865,09 € bis 70 930,79 € (zuzüglich 1377,00 € nach Hilfstaxe) bedingt durch Abweichungen bei den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.
Gefitinib (nur für Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen)	Erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem NSCLC mit Adenokarzinomhistologie nach Erstlinienchemotherapie	39 695,21 ^a	Die Kosten sind in der Größenordnung plausibel.
Erlotinib (nur für Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen)	Erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem NSCLC mit Adenokarzinomhistologie nach Erstlinienchemotherapie	32 408,82 ^a	Die Kosten sind in der Größenordnung plausibel.

(Fortsetzung)

Tabelle 28: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient (Fortsetzung)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar
Crizotinib (nur für Patienten mit aktivierenden ALK-Mutationen)	Erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem NSCLC mit Adenokarzinomhistologie nach Erstlinienchemotherapie	74 046,31 ^a	Die Kosten sind in der Größenordnung plausibel.
a: Angaben des pU ALK: Anaplastic lymphoma kinase; EGRF: Epidermal Growth Factor Receptor; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne weitere Anpassung präsentiert. Details zur Bewertung dieser Inhalte sind Abschnitt 4.3 zu entnehmen.

„Die Behandlung mit Nintedanib muss von einem Arzt begonnen und überwacht werden, der Erfahrung mit onkologischen Therapien besitzt.

Die empfohlene Dosis beträgt 200 mg zweimal täglich, die im Abstand von ca. 12 Stunden an den Tagen 2 bis 21 eines 21-tägigen Standardbehandlungszyklus mit Docetaxel eingenommen wird.

Nintedanib Kapseln sind oral anzuwenden, vorzugsweise zu einer Mahlzeit, und müssen unzerkaut im Ganzen mit Wasser geschluckt werden. Bei versäumter Einnahme sollte die Einnahme zum nächsten geplanten Zeitpunkt mit der empfohlenen Dosis fortgesetzt werden. Die empfohlene maximale Tagesdosis von 400 mg sollte nicht überschritten werden. Am Tag der Docetaxel-Anwendung darf keine Einnahme erfolgen. Patienten können die Therapie mit Nintedanib nach Absetzen von Docetaxel fortsetzen, solange ein klinischer Nutzen beobachtet wird oder bis eine inakzeptable Toxizität auftritt.

Als erste Maßnahme bei Nebenwirkungen sollte die Behandlung mit Nintedanib vorübergehend unterbrochen werden, bis die spezifische Nebenwirkung auf ein Niveau zurückgegangen ist, das eine Fortsetzung der Therapie ermöglicht. Die Behandlung kann mit einer reduzierten Dosis wieder aufgenommen werden. Eine Dosisanpassung in Schritten von 100 mg pro Tag wird empfohlen. Falls ein Patient 100 mg zweimal täglich nicht verträgt, sollte die Behandlung mit Nintedanib dauerhaft abgesetzt werden.

Eine Unterbrechung und Dosisreduktion oder das Absetzen der Therapie mit Nintedanib kann bei Auftreten von Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen und sonstigen nicht-hämatologischen oder hämatologischen Nebenwirkungen sowie bei AST- und/oder ALT- und Bilirubinerhöhungen erforderlich sein. Eine Behandlungsunterbrechung sollte bei Patienten in Betracht gezogen werden, die Anzeichen oder Symptome einer akuten myokardialen Ischämie entwickeln. Bei gastrointestinaler Perforation oder lebensbedrohlichen venösen thromboembolischen Reaktionen sollte Nintedanib abgesetzt werden.

Generell sollten alle Patienten engmaschig auf thromboembolische Ereignisse überwacht werden. Bei begleitender Antikoagulationstherapie wird eine regelmäßige Kontrolle auf Veränderungen der Prothrombinzeit, der International Normalized Ratio (INR) und auf Blutungen angeraten. Eine engmaschige Überwachung wird zudem bei stabilen Hirnmetastasen, Patienten mit mehreren Risikofaktoren für die Entwicklung von Leberenzym erhöhungen, Patienten mit einem Gewicht <50 kg sowie bei gleichzeitiger Einnahme von starken P-gp-Inhibitoren empfohlen.

Vorsicht ist geboten bei Patienten mit einem höheren kardiovaskulären Risiko, einschließlich bekannter koronarer Herzkrankheit, bei Patienten, bei denen eine QTc-Verlängerung auftreten könnte, bei vorangegangenen Bauchoperationen oder einer kürzlich eingetretenen Perforation eines Hohlorgans, bei Wundheilungsprozessen sowie bei der gleichzeitigen Gabe von starken P-gp-Induktoren.

Das Blutbild sollte während der Therapie, insbesondere während der Kombinationstherapie mit Docetaxel, überwacht werden. Vor Beginn der Kombinationstherapie sollten Transaminasen, AP und Bilirubin untersucht und die Werte, wenn klinisch indiziert oder periodisch, überwacht werden.

Nicht empfohlen wird die Therapie bei mittelschwerer und schwerer Leberfunktionsstörung, bei aktiven Hirnmetastasen, bei kurz zuvor aufgetretener Lungenblutung sowie bei Patienten mit zentral gelegenen Tumoren mit radiographischem Nachweis einer lokalen Invasion der großen Blutgefäße oder dem radiographischen Nachweis von Tumorkavitation oder -nekrose.

Bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Erdnuss, Soja oder gegen einen der Bestandteile der Weichkapseln ist eine Behandlung mit Nintedanib nicht angezeigt.

Während einer Schwangerschaft darf Nintedanib nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist. Das Stillen soll während der Therapie unterbrochen werden.

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

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

6 Literatur

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 27.03.2014 [Zugriff: 29.08.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 19.11.2014 [Zugriff: 08.12.2014]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-938/VerfO_2014-06-19_iK-2014-11-19.pdf.
3. Reck M, Kaiser R, Mellempgaard A, Douillard JY, Orlov S, Krzakowski M et al. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. *The Lancet Oncology* 2014; 15(2): 143-155.
4. Sanofi. Taxotere 20 – 160 mg: Fachinformation [online]. 04.2014 [Zugriff: 18.12.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
5. Boehringer Ingelheim. Vargatef 100 mg Weichkapseln: Fachinformation [online]. 11.2014 [Zugriff: 11.03.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.1. Köln: IQWiG; 2013. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-1.pdf.
7. Tessen HW. Tumorregister Lungenkarzinom (TLK): siebte Zwischenauswertung; Datenstand 31.01.2014 [unveröffentlicht]. 2014.
8. Reck M, Popat S, Reinmuth N, De Ruyscher D, Kerr KM, Peters S. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014; 25(Suppl 3): iii27-iii39.
9. Goeckenjan G, Sitter H, Thomas M, Branscheid D, Flentje M, Griesinger F et al. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. *Pneumologie* 2010; 64(Suppl 2): e1-e164.
10. Griesinger F, Eberhard W, Früh M, Gautschi O, Hilbe W, Hoffmann H et al. Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC) [online]. In: *Onkopedia Leitlinien*. 10.2012 [Zugriff: 11.11.2014]. URL: <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc.pdf>.
11. Bridges JF, Mohamed AF, Finnern HW, Woehl A, Hauber AB. Patients' preferences for treatment outcomes for advanced non-small cell lung cancer: a conjoint analysis. *Lung Cancer* 2012; 77(1): 224-231.

12. Mühlbacher AC, Bethge S. Patients' preferences: a discrete-choice experiment for treatment of non-small-cell lung cancer. *Eur J Health Econ* 19.08.2014 [Epub ahead of print]; DOI 10.1007/s10198-014-0622-4.
13. European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man: EMA/CHMP/205/95/Rev.4 [online]. 13.12.2012 [Zugriff: 23.02.2015]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf.
14. European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man: CPMP/EWP/205/95/Rev.3/Corr.2 [online]. 14.12.2005 [Zugriff: 11.11.2014]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/12/WC500017748.pdf.
15. European Medicines Agency. Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man (CHMP/EWP/205/95 REV. 3): methodological considerations for using progression-free survival (PFS) as primary endpoint in confirmatory trials for registration [online]. 24.01.2008 [Zugriff: 11.11.2014]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2009/12/WC500017749.pdf.
16. Zhuang SH, Xiu L, Elsayed YA. Overall survival: a gold standard in search of a surrogate; the value of progression-free survival and time to progression as end points of drug efficacy. *Cancer J* 2009; 15(5): 395-400.
17. Lara PN Jr, Redman MW, Kelly K, Edelman MJ, Williamson SK, Crowley JJ et al. Disease control rate at 8 weeks predicts clinical benefit in advanced non-small-cell lung cancer: results from Southwest Oncology Group randomized trials. *J Clin Oncol* 2008; 26(3): 463-467.
18. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85(5): 365-376.
19. Bergman B, Aaronson NK, Ahmedzai S, Kaasa S, Sullivan M. The EORTC QLQ-LC13: a modular supplement to the EORTC core quality of life questionnaire (QLQ-C30) for use in lung cancer clinical trials. *Eur J Cancer* 1994; 30A(5): 635-642.
20. Braun DP, Gupta D, Staren ED. Quality of life assessment as a predictor of survival in non-small cell lung cancer. *BMC Cancer* 2011; 11: 353.
21. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol* 1998; 16(1): 139-144.

22. Teckle P, Peacock S, McTaggart-Cowan H, Van der Hoek K, Chia S, Melosky B et al. The ability of cancer-specific and generic preference-based instruments to discriminate across clinical and self-reported measures of cancer severities. *Health Qual Life Outcomes* 2011; 9: 106.
23. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A. EORTC QLQ-C30 scoring manual. Brüssel: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; 2001. URL: <http://www.eortc.be/qol/files/SCManualQLQ-C30.pdf>.
24. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage: Lunge (C33-C34); Inzidenz, Prävalenz, Überleben [online]. 10.12.2013 [Zugriff: 11.03.2015]. URL: http://www.rki.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
25. Tumorregister München. Tumorstatistik: Basisstatistiken; C33, C34 Nicht-kleinzell. BC [online]. 20.03.2014 [Zugriff: 11.11.2014]. URL: http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/base/base_C34n_G.pdf.
26. Tumorregister München. Tumorstatistik: Basisstatistiken; C33, C34 Kleinzell. BC [online]. 20.03.2014 [Zugriff: 11.11.2014]. URL: http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/base/base_C34s_G.pdf.
27. Merk J, Reinecke A, Schicke B. Versorgungssituation beim Lungenkarzinom in Deutschland [online]. [Zugriff: 11.11.2014]. URL: http://www.tumorzentren.de/tl_files/dokumente/Qualitaetskonferenzen/5.%20Bundesweite%20Onkologische%20Qualitaetskonferenz%202014/Fachvortraege%20auf%20dem%20DKK%202014/Lunge_vortrag_drmerk_%2021022014.pdf.
28. Ipsos Healthcare Global Oncology Monitor Team. NSCLC report: Q1 2014 MAT; Marktforschungsstudie im Auftrag für Boehringer-Ingelheim [unveröffentlicht]. 2014.
29. AstraZeneca. Iressa 250 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 09.2014 [Zugriff: 26.01.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
30. Lilly. Alimta: Fachinformation [online]. 11.2012 [Zugriff: 26.01.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
31. Pfizer. Xalkori 200/ 250 mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. 08.2014 [Zugriff: 26.01.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
32. Roche. Tarceva: Fachinformation [online]. 12.2013 [Zugriff: 26.01.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de/>.

Anhang A – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben

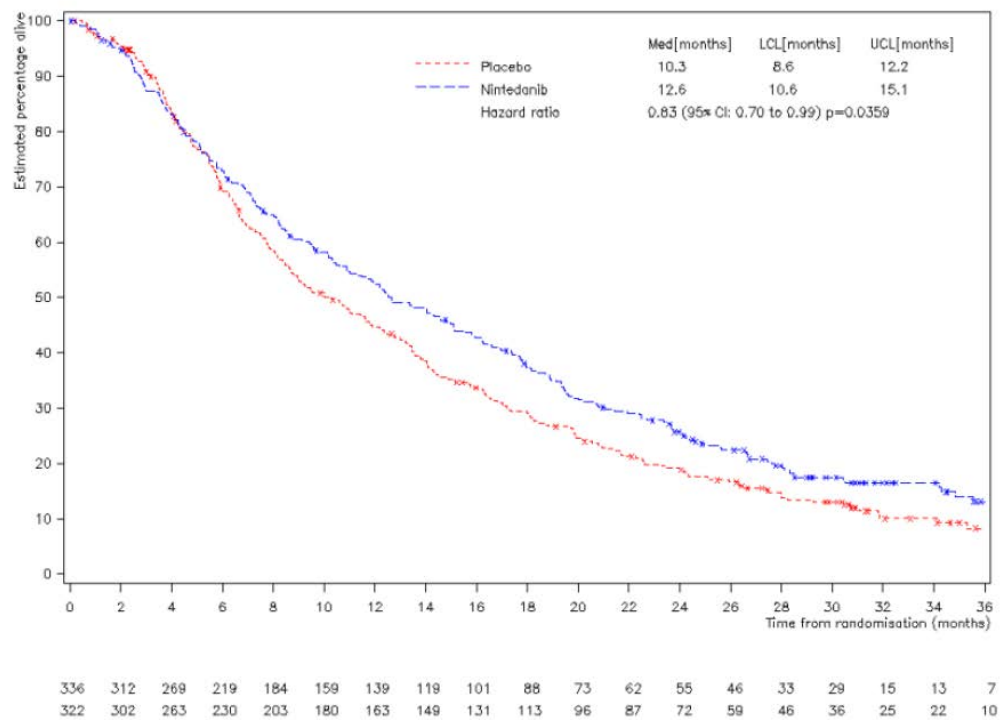


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben (Patienten mit Adenokarzinomhistologie) – Nintedanib + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel

Anhang B – Ergebnisse zu NebenwirkungenTabelle 29: Häufige UE (≥ 10 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel

Studie	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)	
	Nintedanib + Docetaxel N = 320	Placebo + Docetaxel N = 333
LUME-Lung 1		
Gesamtrate	308 (96,3)	314 (94,3)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	81 (25,3)	77 (23,1)
Neutropenie	44 (13,8)	51 (15,3)
Herzkrankungen	40 (12,5)	29 (8,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	202 (63,1)	157 (47,1)
Diarrhö	139 (43,4)	82 (24,6)
Übelkeit	91 (28,4)	59 (17,7)
Erbrechen	62 (19,4)	41 (12,3)
Stomatitis	36 (11,3)	26 (7,8)
Obstipation	22 (6,9)	39 (11,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	172 (53,8)	173 (52,0)
Ermüdung	99 (30,9)	98 (29,4)
Fieber	39 (12,2)	47 (14,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	84 (26,3)	73 (21,9)
Untersuchungen	213 (66,6)	194 (58,3)
Neutrophilenzahl erniedrigt	131 (40,9)	135 (40,5)
Alaninaminotransferase erhöht	121 (37,8)	31 (9,3)
Aspartataminotransferase erhöht	97 (30,3)	24 (7,2)
Leukozytenzahl erniedrigt	89 (27,8)	94 (28,2)
Hämoglobin erniedrigt	35 (10,9)	46 (13,8)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	117 (36,6)	84 (25,2)
Appetit vermindert	75 (23,4)	52 (15,6)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	81 (25,3)	99 (29,7)
Erkrankungen des Nervensystems	92 (28,8)	104 (31,2)
Psychiatrische Erkrankungen	32 (10,0)	38 (11,4)

(Fortsetzung)

Tabelle 29: Häufige UE ($\geq 10\%$ in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel (Fortsetzung)

Studie	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)	
	Nintedanib + Docetaxel N = 320	Placebo + Docetaxel N = 333
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	128 (40,0)	131 (39,3)
Dyspnoe	54 (16,9)	52 (15,6)
Husten	42 (13,1)	63 (18,9)
Alopezie	56 (17,5)	68 (20,4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	96 (30,0)	97 (29,1)

N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PT: Preferred Term (Bevorzugte Benennung); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 30: Häufige SUE ($\geq 1\%$ in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel

Studie	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)	
	Nintedanib + Docetaxel N = 320	Placebo + Docetaxel N = 333
LUME-Lung 1		
Gesamtrate	111 (34,7)	107 (32,1)
febrile Neutropenie	18 (5,6)	6 (1,8)
Progression eines malignen Neoplasmas	12 (3,8)	8 (2,4)
Dyspnoe	9 (2,8)	18 (5,4)
Pneumonie	9 (2,8)	12 (3,6)
Diarrhö	6 (1,9)	7 (2,1)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	6 (1,9)	5 (1,5)
Neutropenie	6 (1,9)	11 (3,3)
Asthenie	5 (1,6)	2 (0,6)
respiratorische Insuffizienz	5 (1,6)	1 (0,3)
Erbrechen	5 (1,6)	4 (1,2)
Vorhofflimmern	4 (1,3)	0 (0)
Brustkorbschmerz	4 (1,3)	6 (1,8)
Pleuraerguss	4 (1,3)	6 (1,8)
Sepsis	4 (1,3)	1 (0,3)

N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PT: Preferred Term (Bevorzugte Benennung); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Tabelle 31: schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3 , ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel

Studie	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%) ^a	
	Nintedanib + Docetaxel N = 320	Placebo + Docetaxel N = 333
LUME-Lung 1		
Gesamtrate	243 (75,9)	228 (68,5)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	64 (20,0)	58 (17,4)
Neutropenie	38 (11,9)	45 (13,5)
febrile Neutropenie	23 (7,2)	15 (4,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	33 (10,3)	24 (7,2)
Diarrhö	20 (6,3)	12 (3,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	42 (13,1)	32 (9,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	21 (6,5)	18 (5,4)
Untersuchungen	145 (45,3)	135 (40,5)
Neutrophilenzahl erniedrigt	116 (36,2)	116 (34,8)
Alaninaminotransferase erhöht	37 (11,6)	3 (0,9)
Leukozytenzahl erniedrigt	63 (19,7)	61 (18,3)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	28 (8,8)	21 (6,3)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	16 (5,0)	14 (4,2)
Erkrankungen des Nervensystems	17 (5,3)	13 (3,9)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	33 (10,3)	32 (9,6)
Dyspnoe	15 (4,7)	20 (6,0)
a: Die Angaben setzen sich aus der Summe der Ereignisse für Grad 3, Grad 4 und Grad 5 zusammen. CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PT: Preferred Term (Bevorzugte Benennung); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 32: UE, die zum Abbruch führten (≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + Docetaxel vs. Placebo + Docetaxel

Studie	Patienten mit mindestens einem Ereignis	
	n (%)	
PT	Nintedanib + Docetaxel	Placebo + Docetaxel
	N = 320	N = 333
LUME-Lung 1		
Gesamtrate	67 (20,9)	59 (17,7)
Alaninaminotransferase erhöht	5 (1,6)	0
Progression eines malignen Neoplasmas	5 (1,6)	5 (1,5)
Aspartataminotransferase erhöht	4 (1,3)	1 (0,3)
Dyspnoe	4 (1,3)	11 (3,3)
Überempfindlichkeit	1 (0,3)	4 (1,2)
N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PT: Preferred Term (Bevorzugte Benennung); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); UE: unerwünschtes Ereignis		

Anhang C – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Berater/-innen, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin / dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Wiedmann, Marcus	nein	nein / nein	ja / nein	nein / nein	nein	nein

Eingebundene Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name; Institution	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Köhler, Michael; Deutsche Patientenliga Atemwegs- erkrankungen e. V.	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung““ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband, direkt oder indirekt beraten?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie darüber hinaus das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels, direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie darüber hinaus von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie darüber hinaus persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

² Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?