

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat mit Schreiben vom 15.09.2011 das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Pirfenidon gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG mit Schreiben vom 15.09.2011 übermittelt.

Pirfenidon ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug). Gemäß § 35a SGB V gilt für diese Arzneimittel ein Zusatznutzen mit der Zulassung als belegt. Es müssen aber Nachweise zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, vorgelegt werden. Dazu muss das Ausmaß des Zusatznutzens von Pirfenidon bewertet werden.

Fragestellung

- Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Pirfenidon im Vergleich zu *best supportive care* (BSC) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer idiopathischer pulmonaler Fibrose.

Für die Nutzenbewertung konnten Studien berücksichtigt werden, die Pirfenidon in der Monotherapie oder in Kombination mit *best supportive care* mit einer Behandlung mit *best supportive care* allein verglichen. Die Bewertung erfolgte durch den in den eingeschlossenen Studien durchgeführten Vergleich von Pirfenidon in Kombination mit *best supportive care* (Pirfenidon/BSC) mit einer Behandlung mit *best supportive care* allein (Placebo/BSC). Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte vorgenommen. In die Bewertung sind direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studien eingegangen.

Ergebnisse

Für die Bewertung lagen 2 relevante Studien vor (PIPF-004 und PIPF-006). Beide Studien waren doppelblinde randomisierte kontrollierte Studien (RCT), in denen Pirfenidon in Kombination mit *best supportive care* mit Placebo in Kombination mit *best supportive care* verglichen wurde.

Die Ergebnisse der Einzelstudien wurden in Meta-Analysen zusammengefasst. Es zeigten sich folgende Ergebnisse:

Mortalität

Die Analyse zur Gesamtmortalität zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Pirfenidon in Kombination mit *best supportive care* und *best supportive care* allein. Ein Zusatznutzen von Pirfenidon ist für die Gesamtmortalität nicht belegt.

Morbidität

Notwendigkeit der Versorgung mit Sauerstoff

Die Analyse zur Notwendigkeit der Versorgung mit Sauerstoff ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Pirfenidon/BSC und Placebo/BSC. Ein Zusatznutzen von Pirfenidon in Kombination mit *best supportive care* im Vergleich zu *best supportive care* allein ist für diesen Endpunkt nicht belegt.

Belastbarkeit (6-Minuten-Gehstrecke)

Die Belastbarkeit der Patienten wurde mithilfe der 6-Minuten-Gehstrecke dokumentiert. In einer Analyse des Anteils von Patienten, die im Verlauf der Studie eine Verschlechterung der Gehstrecke von ≥ 50 Metern erlebten, zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Pirfenidon/BSC im Vergleich zu Placebo/BSC. Wegen der post-hoc-Festlegung des Responderkriteriums wird die Ergebnissicherheit von Beleg auf Hinweis heruntergestuft. Damit gibt es einen Hinweis auf einen Zusatznutzen von Pirfenidon in Kombination mit *best supportive care* im Vergleich zu *best supportive care* allein bezüglich der Belastbarkeit der Patienten.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit 2 Fragebögen (SGRQ und WHO QoL) erhoben. Die Analysen zeigten für keinen der Fragebögen einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Ein Zusatznutzen von Pirfenidon in Kombination mit *best supportive care* im Vergleich zu *best supportive care* allein ist für die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht belegt.

Nebenwirkungen

Der Vergleich der unerwünschten Ereignisse und der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse zwischen den Behandlungsgruppen ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied. Ein größerer Schaden ist für diese Endpunkte nicht belegt.

Der Anteil der Patienten, die die Behandlung wegen unerwünschter Ereignisse abbrachen, war unter Pirfenidon/BSC statistisch signifikant größer als unter Placebo/BSC. Unerwünschte Ereignisse des Gastrointestinaltrakts sowie der Haut und des Unterhautzellgewebes wurden ebenfalls statistisch signifikant häufiger unter Pirfenidon/BSC als unter Placebo/BSC beobachtet. Damit gibt es einen Beleg für einen größeren Schaden von Pirfenidon in Kombination mit *best supportive care* im Vergleich zu *best supportive care* allein für diese Endpunkte.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens des Wirkstoffs Pirfenidon wie folgt bewertet:

Für die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens muss ein Hinweis auf einen Zusatznutzen für den Endpunkt Belastbarkeit einem Beleg für einen größeren Schaden für die Endpunkte Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse, unerwünschte Ereignisse des Gastrointestinaltrakts und unerwünschte Ereignisse der Haut bzw. des Unterhautzellgewebes gegenübergestellt werden. Die gegeneinander abzuwägenden Aspekte haben eine vergleichbare Endpunktqualität (nicht schwerwiegende / schwere Symptome bzw. nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen), das Ausmaß des Effekts wird für den positiven Effekt als gering, für die negativen Effekte in 2 Fällen als gering und in 1 Fall als beträchtlich eingestuft.

Nach § 35a SGB V gilt der Zusatznutzen eines Arzneimittels für seltene Leiden durch die Zulassung als belegt.

Die vorliegende Dossierbewertung wurde zur Einstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens durchgeführt. Da sich aus den vorgelegten Daten insgesamt kein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Pirfenidon ergibt, wird das Ausmaß des Zusatznutzens von Pirfenidon auf Basis dieser Daten gemäß Rechtsverordnung als „kein Zusatznutzen belegt“ eingestuft.

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