

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.