

## 2 Nutzenbewertung

### 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

#### Hintergrund

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 erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 11.04.2019 übermittelt.

#### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Nintedanib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose (IPF).

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA ergibt sich eine Fragestellung, die in der nachfolgenden Tabelle 2 dargestellt ist.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Nintedanib

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
Erwachsene mit idiopathischer Lungenfibrose (IPF)	Pirfenidon (nur für Patientinnen oder Patienten mit leichter bis mittelschwerer idiopathischer Lungenfibrose entsprechend der Zulassung) oder <b>Best supportive Care</b> <sup>b, c</sup>

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.  
b: Als Best supportive Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.  
c: Der G-BA weist darauf hin, dass eine Lungentransplantation für Patientinnen und Patienten mit IPF grundsätzlich als Therapieoption in Betracht kommt, jedoch u. a. vor dem Hintergrund der limitierten Verfügbarkeit von geeigneten Spenderorganen nicht von einer regelhaften Therapieoption ausgegangen werden kann. Dennoch könnten Patientinnen und Patienten in Studien, die für die Nutzenbewertung herangezogen werden, auch im Falle einer Lungentransplantation im Verlauf der Studie im Sinne eines erlaubten Behandlungswechsels berücksichtigt werden. Ein derartiger Behandlungswechsel könnte der Versorgungsrealität entsprechen. Diese Patientinnen und Patienten sollten auch nach Beendigung der Prüf- bzw. Vergleichsintervention der Studie weiter beobachtet werden.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IPF: idiopathische Lungenfibrose; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Der pU benennt Best supportive Care (BSC) als Vergleichstherapie und folgt damit der Festlegung durch den G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

## **Ergebnisse**

### ***Studiendesign***

Bei den Studien INPULSIS 1 und INPULSIS 2 handelt es sich um 2-armige, im Verhältnis 3:2 randomisierte, kontrollierte, doppelt verblindete Phase-III-Studien mit identischem Studiendesign und einer Behandlungsdauer von jeweils 52 Wochen. Der Vergleich erfolgte zwischen Nintedanib 150 mg 2-mal täglich und Placebo.

Die Studie 1199.187 ist eine randomisierte (Verhältnis 1:1) Phase-IIIb-Studie zum Vergleich von Nintedanib 150 mg 2-mal täglich vs. Placebo. Ursprünglich war sie auf eine Behandlungsdauer von 52 Wochen angelegt. Im Rahmen eines globalen Amendments wurde die 2-armige verblindete Phase auf 24 Wochen verkürzt.

Die Studie TOMORROW ist eine 5-armige, kontrollierte, doppelt verblindete Phase-II-Dosisfindungsstudie mit einer Studiendauer von 52 Wochen. Von den 5 Armen werden die Studienarme Placebo sowie Nintedanib 150 mg 2-mal täglich in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen.

Eingeschlossen wurden in alle 4 Studien jeweils Erwachsene im Alter  $\geq 40$  Jahren mit einer gemäß internationalen Leitlinien [3,4] diagnostizierten IPF. In die Studie INPULSIS 1 wurden insgesamt 515 Erwachsene eingeschlossen (Nintedanib + BSC: 309, Placebo + BSC: 206), in INPULSIS 2 waren es 551 Erwachsene (Nintedanib + BSC: 331, Placebo + BSC: 220). In die Studie 1199.187 wurden insgesamt 113 Patientinnen und Patienten eingeschlossen (Nintedanib + BSC: 56, Placebo + BSC: 57) und in TOMORROW 173 (Nintedanib + BSC: 86, Placebo + BSC: 87).

Die Behandlung mit Nintedanib erfolgte in allen 4 Studien gemäß Fachinformation. Beim Auftreten von UEs war in allen Studien eine Dosisreduktion auf 100 mg Nintedanib 2-mal täglich oder eine Therapieunterbrechung vorgesehen. In den beiden INPULSIS-Studien sowie in 1199.187 war nach Abklingen der UEs eine Re-Eskalation der Dosierung auf 150 mg 2-mal täglich vorgesehen bzw. eine Wiederaufnahme der Therapie vorzugsweise mit der reduzierten (100 mg 2-mal täglich) oder auch der ursprünglichen Dosierung (150 mg 2-mal täglich) möglich. In TOMORROW war eine Wiederaufnahme der Therapie oder eine Re-Eskalation der Dosierung nicht vorgesehen. Es wird aber nicht von einem relevanten Einfluss auf die Ergebnisse der Nutzenbewertung ausgegangen.

Primärer Endpunkt war in den Studien INPULSIS 1, INPULSIS 2 und TOMORROW die jährliche Abnahme der FVC. In der Studie 1199.187 war die Veränderung des HRCT-QLF-Scores (hochauflösende Computertomografie – quantitativer Lungenfibrosescore) der primäre Endpunkt. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte wurden in allen 4 Studien zu Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität sowie zu UEs erhoben.

### *Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

In den Studien INPULSIS 1, INPULSIS 2, 1199.187 und TOMORROW wird aufgrund der in Leitlinien gegebenen Empfehlungen und aufgrund der Informationen, die in den Studien zur Begleitmedikation vorliegen, und trotz des Vergleichs gegen Placebo davon ausgegangen, dass die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten in allen 4 eingeschlossenen Studien eine Best supportive Care im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie erhielten.

Die Vergleichstherapie wird im Folgenden als Placebo + BSC benannt, die Intervention als Nintedanib + BSC.

### *Verzerrungspotenzial*

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für alle 4 Studien als niedrig eingestuft. Dies entspricht für die Studien INPULSIS 1, INPULSIS 2 und 1199.187 der Einschätzung des pU. TOMORROW hat der pU nicht eingeschlossen und daher in Modul 4 A keine Einschätzung des endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzials vorgenommen.

#### *INPULSIS 1 und INPULSIS 2*

Das Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse der Endpunkte Gesamtüberleben, Husten (CASA-Q), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), gesundheitsbezogene Lebensqualität (SGRQ), SUEs, Abbruch wegen UEs und des spezifischen UE Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts für beide Studien als niedrig bewertet. Für den Endpunkt Veränderung des respiratorischen Zustands (PGI-C) wird das Verzerrungspotenzial für beide Studien als hoch bewertet. Unterschiede im Verzerrungspotenzial zwischen beiden Studien gibt es für die Endpunkte adjudizierte akute Exazerbationen und Dyspnoe (SOBQ). Während das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse dieses Endpunkts in INPULSIS 2 als niedrig bewertet wird, wird es in INPULSIS 1 als hoch bewertet.

#### *1199.187*

Für die Studie 1199.187 wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtüberleben, adjudizierte akute Exazerbationen, Belastbarkeit (6 Minuten Gehstest), SUEs, Abbruch wegen UEs und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den Endpunkten Dyspnoe (SOBQ) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (SGRQ) wird als hoch bewertet.

#### *TOMORROW*

Das Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtüberleben, akute Exazerbationen, Notwendigkeit der Versorgung mit Sauerstoff, SUEs, Abbruch wegen UEs sowie Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts als niedrig bewertet. Für die Ergebnisse zu den Endpunkten Belastbarkeit (6 Minuten Gehstest) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (SGRQ) wird das Verzerrungspotenzial als hoch bewertet.

## ***Mortalität***

### *Gesamtüberleben*

In der Metaanalyse der 4 Studien INPULSIS 1, INPULSIS 2, 1199.187 und TOMORROW zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben, kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nintedanib + BSC im Vergleich zu BSC. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## ***Morbidität***

### *Adjudizierte akute Exazerbationen*

Für den Endpunkt Zeit bis zur 1. adjudizierten akuten Exazerbation zeigt sich in der Metaanalyse der 4 Studien INPULSIS 1, INPULSIS 2, 1199.187 und TOMORROW ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Nintedanib + BSC. Daraus ergibt sich ein Beleg für einen Zusatznutzen von Nintedanib + BSC im Vergleich zu BSC.

### *Notwendigkeit der Versorgung mit Sauerstoff*

Für den in TOMORROW erhobenen Endpunkt Notwendigkeit der Versorgung mit Sauerstoff zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nintedanib + BSC im Vergleich zu BSC. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### ***Veränderung des respiratorischen Zustands (PGI-C)***

In der Metaanalyse zu INPULSIS 1 und INPULSIS 2 zeigt sich für den Endpunkt Veränderung des respiratorischen Zustands (PGI-C) ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Nintedanib + BSC gegenüber Placebo + BSC. Der Effekt bei diesem Endpunkt der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome ist jedoch nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nintedanib + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

### *Belastbarkeit (6 Minuten Gehstest)*

Für den in 1199.187 und TOMORROW erhobenen Endpunkt Belastbarkeit (6 Minuten Gehstest) ist kein geeignetes statistisches Modell mit sinnvoll interpretierbarem Konfidenzintervall für eine Metaanalyse verfügbar. Die Interpretation der Ergebnisse zu diesem Endpunkt erfolgt daher auf Grundlage der Ergebnisse der Einzelstudien 1199.187 und TOMORROW, indem geprüft wird, ob die Effekte gleichgerichtet sind.

Für den Endpunkt Belastbarkeit (6 Minuten Gehstest) zeigt sich weder in 1199.187 noch in TOMORROW ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nintedanib + BSC im Vergleich zu BSC. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### *Husten (CASA-Q)*

In der Metaanalyse der 2 Studien INPULSIS 1 und INPULSIS 2 zeigt sich für den Endpunkt sowohl in den Hustensymptomen als auch in der Hustenbelastung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nintedanib + BSC im Vergleich zu BSC. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### *Dyspnoe (SOBQ)*

Für den Endpunkt Dyspnoe (SOBQ) ist kein statistisches Modell mit sinnvoll interpretierbarem Konfidenzintervall für eine Metaanalyse verfügbar. Die Interpretation der Ergebnisse zu diesem Endpunkt erfolgt daher auf Grundlage der Ergebnisse der Einzelstudien INPULSIS 1, INPULSIS 2 und 1199.187 indem geprüft wird, ob die Effekte gleichgerichtet sind. Es zeigt sich in keiner der Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nintedanib + BSC im Vergleich zu BSC. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### *Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)*

Für den Endpunkt Gesundheitszustand erhoben mit der EQ-5D VAS zeigt sich in der Metaanalyse zu INPULSIS 1 und INPULSIS 2 ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Nintedanib + BSC. Das 95 %-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nintedanib + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

## ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SGRQ)*

Für den in allen 4 Studien erhobenen Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen mit dem SGRQ, ist kein geeignetes statistisches Modell mit sinnvoll interpretierbarer Effektschätzung und sinnvoll interpretierbarem Konfidenzintervall für eine Metaanalyse verfügbar. Die Interpretation der Ergebnisse zu diesem Endpunkt erfolgt daher auf Grundlage der Ergebnisse der 4 Einzelstudien indem geprüft wird, ob die Effekte gleichgerichtet sind.

Bezogen auf die statistische Signifikanz sind die Ergebnisse gleichgerichtet. Jedoch zeigen sich für das Hedges' g keine gleichgerichteten Effekte bezogen auf den Irrelevanzbereich von -0,2 bis 0,2. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist. In der Gesamtaussage zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (SGRQ) ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nintedanib + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

### ***Nebenwirkungen***

#### *SUEs*

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich in der Metaanalyse über die 4 eingeschlossenen Studien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Nintedanib + BSC im Vergleich zu BSC, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

#### *Abbruch wegen UEs*

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich in der Metaanalyse über die 4 eingeschlossenen Studien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Nintedanib + BSC im Vergleich zu BSC, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

#### *Spezifisches UE Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*

In der Metaanalyse über die 4 eingeschlossenen Studien zeigt sich für das spezifische UE Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Nintedanib + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC. Für den Endpunkt liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor. Daraus ergibt sich ein Beleg für einen höheren Schaden von Nintedanib + BSC im Vergleich zu BSC.

### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Nintedanib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau zeigen sich ein positiver und ein negativer Effekt für Nintedanib + BSC gegenüber BSC, jeweils mit der Wahrscheinlichkeit Beleg und dem Ausmaß beträchtlich.

Der positive Effekt zeigt sich in der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen, der negative Effekt in der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen. Der negative Effekt in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts stellt den Vorteil bei Exazerbationen nicht gänzlich infrage, führt jedoch zu einer Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens.

Zusammenfassend ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit IPF einen Beleg für einen geringen Zusatznutzen von Nintedanib + BSC gegenüber BSC

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

Tabelle 3: Nintedanib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit idiopathischer Lungenfibrose (IPF)	Pirfenidon (nur für Patientinnen oder Patienten mit leichter bis mittelschwerer idiopathischer Lungenfibrose entsprechend der Zulassung) oder <b>Best supportive Care</b> <sup>b, c</sup>	Beleg für einen geringen Zusatznutzen
<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 <b>fett</b> markiert.</p> <p>b: Als Best supportive Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>c: Der G-BA weist darauf hin, dass eine Lungentransplantation für Patientinnen und Patienten mit IPF grundsätzlich als Therapieoption in Betracht kommt, jedoch u. a. vor dem Hintergrund der limitierten Verfügbarkeit von geeigneten Spenderorganen nicht von einer regelhaften Therapieoption ausgegangen werden kann. Dennoch könnten Patientinnen und Patienten in Studien, die für die Nutzenbewertung herangezogen werden, auch im Falle einer Lungentransplantation im Verlauf der Studie im Sinne eines erlaubten Behandlungswechsels berücksichtigt werden. Ein derartiger Behandlungswechsel könnte der Versorgungsrealität entsprechen. Diese Patientinnen und Patienten sollten auch nach Beendigung der Prüf- bzw. Vergleichsintervention der Studie weiter beobachtet werden.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IPF: idiopathische Lungenfibrose; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

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