



IQWiG-Berichte – Nr. 1026

**Nintedanib
(andere chronische progredient
fibrosierende interstitielle
Lungenerkrankungen) –
Addendum zum Auftrag A20-71**

Addendum

Auftrag: A20-124
Version: 1.0
Stand: 21.01.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Nintedanib (andere chronische progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankungen) –
Addendum zum Auftrag A20-71

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

22.12.2020

Interne Auftragsnummer

A20-124

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Cornelia Rüdig
- Matthias Maiworm
- Katrin Nink

Schlagwörter: Nintedanib, Lungenkrankheiten – Interstitielle, Nutzenbewertung, NCT02999178

Keywords: Nintedanib, Lung Diseases – Interstitial, Benefit Assessment, NCT02999178

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis.....	v
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Zusammenfassung.....	3
3 Literatur	4
Anhang A – Ergebnisse zum Endpunkt L-PF	5

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Nintedanib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	3
Tabelle 2: Ergebnisse zum L-PF (ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC	5

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATAQ-IPF	A Tool to Assess Quality of Life in IPF
BSC	Best supportive Care
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IPF	idiopathische Lungenfibrose
L-PF	Living with Pulmonary Fibrosis
PF-ILD	progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankung
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 22.12.2020 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A20-71 (Nintedanib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat in seinem Dossier zur Bewertung des Zusatznutzens von Nintedanib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Best supportive Care (BSC) bei Erwachsenen mit anderen chronischen progredient fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen (PF-ILD) die Studie 1199.247 (im Folgenden als INBUILD bezeichnet) vorgelegt [2]. Darin wurde für die Erhebung der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Fragebogen Living with Pulmonary Fibrosis (L-PF) eingesetzt. In Modul 4 A lagen jedoch keine ausreichenden Informationen vor, um die Validität des L-PF für Patientinnen und Patienten mit PF-ILD einzuschätzen. Da der L-PF aber für das Anwendungsgebiet PF-ILD entwickelt wurde und geeignet erschien, Symptomatik bei PF-ILD abzubilden, wurden die Ergebnisse (Auswertung stetiger Daten) zum L-PF in der Dossierbewertung A20-71 ergänzend dargestellt.

Mit seiner Stellungnahme [3] hat der pU weitere Unterlagen zur Validierung des L-PF sowie Analysen zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verschlechterung um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite (entspricht einer Zunahme um mindestens 15 Punkte) eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Beurteilung der Validität / Eignung des L-PF in der vorliegenden Indikation sowie der Auswertung einschließlich der nachgereichten Ergebnisse zum Schwellenwert $\geq 15\%$ der Skalenspannweite unter Berücksichtigung der im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Angaben sowie der Angaben im Dossier beauftragt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

Validität des L-PF

Der L-PF leitet sich aus dem für idiopathische Lungenfibrose (IPF) entwickelten Fragebogen L-IPF ab. Dieser wurde für Patientinnen und Patienten mit IPF entwickelt und ist wiederum eine Weiterentwicklung des Fragebogens A Tool to Assess Quality of Life in IPF (ATAQ-IPF) [4].

Aus der Stellungnahme des pU geht hervor, dass der L-PF im Rahmen des Studienprogramms von Nintedanib entwickelt wurde und psychometrische Kennwerte in der für die Bewertung vorliegenden Studie INBUILD bestimmt wurden. Der Fragebogen unterteilt sich in die Module Symptomatik und Impact. Das Symptomatik-Modul des L-PF erfasst das Ausmaß der Symptome in Bezug auf körperliche Tätigkeiten sowie den Grad der Vermeidung von Tätigkeiten aufgrund von Symptomatik innerhalb der letzten 24 Stunden. Innerhalb des Symptomatik-Moduls lassen sich die Scores Dyspnoe, Husten und Fatigue berechnen. Das Impact-Modul liefert hingegen nur einen Score, der Beeinträchtigungen, die für die Patientinnen und Patienten aufgrund der Symptomatik innerhalb der letzten Woche entstanden sind, abbildet. Die Scores nehmen Werte zwischen 0 und 100 an, wobei ein höherer Wert einer stärkeren Beeinträchtigung entspricht.

Der pU beschreibt in seiner Stellungnahme, dass in der Studie INBUILD der L-PF in der Version 1.0, die 44 Items umfasst, erhoben und ausgewertet wurde.

Zu der 44-Item-Version liegen aus den Unterlagen zur Stellungnahme Untersuchungen zur Inhaltsvalidität wie auch der psychometrischen Validierung des Instruments vor. Dabei erfolgte die psychometrische Validierung im Rahmen der für die Bewertung des Zusatznutzens vorgelegten Studie INBUILD. Auf Basis der vorliegenden Unterlagen ist die Validität des Fragebogens in der Version 1.0 fraglich. So ließ sich beispielsweise die Konstruktvalidität des Fatigue-Scores nicht zeigen und keiner der Scores erreichte die a priori geplanten Kriterien zur Reliabilität. Die Autoren der Validierungsarbeiten beschreiben selbst, dass für die Version 1.0 des L-PF mit 44 Items noch Weiterentwicklungsbedarf besteht, insbesondere wird eine weitere Einbindung von Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet für erforderlich gehalten. Die Validierung einer um 9 Items reduzierten Version 2.0 mit 35 Items ist ebenfalls auf Basis der Daten aus der Studie INBUILD bereits erfolgt. Für diese Version 2.0 wird ein abweichender Scoring-Algorithmus beschrieben und der Symptomatik-Score und der Impact-Score können erst mit dieser Version zu einem Gesamtscore zusammengefasst werden. Aus den Unterlagen zur Stellungnahme des pU geht darüber hinaus hervor, dass eine weitere Reduktion der Items der Impact Skala in der Version 2.0 von 20 auf 11 Items als sinnvoll erachtet wird.

Vorgelegte Auswertungen zum L-PF

Die vom pU vorgelegten Auswertungen basieren auf der 44 Items umfassenden Version 1.0 des Fragebogens L-PF. Wie oben beschrieben ist auf Basis der vorliegenden Unterlagen die Validität der 44-Item-Version des L-PF fraglich. Zudem liegen die Auswertungen zu den

verschiedenen Responsekriterien unvollständig vor. Zur Responseschwelle 15 % der Skalenspannweite fehlen Auswertungen zum Score Fatigue als Subscore des Symptomatikmoduls. Insgesamt sind die Auswertungen zum L-PF daher für die vorliegende Bewertung nicht verwertbar. Die Ergebnisse werden für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen aber ergänzend im Anhang A dargestellt. Da eine Berechnung eines Gesamtscores für die 44-Item-Version gemäß der vorgelegten Unterlagen nicht vorgesehen ist, wird dieser nicht dargestellt. In Anhang A findet sich zudem eine ergänzende Darstellung von weiteren vom pU herangezogenen Responsekriterien, die allerdings nur punktuell für einzelne Subscores des L-PF vorliegen. Auch diese Analysen sind für die Bewertung des Zusatznutzens nicht relevant.

Unabhängig davon sind die beobachteten Effekte von Nintedanib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beim Endpunkt L-PF nicht mehr als geringfügig, da keine weiteren Informationen vorliegen, die Rückschluss auf die Schwere des Endpunkts zulassen und der L-PF der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet würde.

2.1 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Nintedanib aus der Dossierbewertung A20-71 nicht.

Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Nintedanib unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A20-71 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 1: Nintedanib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit anderen chronischen progredient fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen (PF-ILD)	BSC	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen ^b
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Ob die Ergebnisse der Studie INBUILD auf andere, in der Studie unter- oder nicht repräsentierte ILD-Grunderkrankungen übertragbar sind ist unklar.</p> <p>BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PF-ILD: progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nintedanib (andere chronische progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankungen): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A20-71 [online]. 2020 [Zugriff: 16.11.2020]. URL: https://www.iqwig.de/download/A20-71_Nintedanib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
2. Boehringer Ingelheim Pharma. Nintedanib (Ofev): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2020 [Zugriff: 16.12.2020]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/578/#dossier>.
3. Boehringer Ingelheim Pharma. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 994: Nintedanib (andere chronische progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankungen): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A20-71. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/578/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
4. Boehringer Ingelheim Pharma. Consensus Document on Patient-Reported Outcomes Relevant to Determine Treatment Benefit in Progressive Fibrosing-Interstitial Lung Disease.

Anhang A – Ergebnisse zum Endpunkt L-PF

Tabelle 2: Ergebnisse zum L-PF (ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Nintedanib + BSC		Placebo + BSC		Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC RR [95 %-KI] ^a ; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
INBUILD					
Morbidität					
Verschlechterung um ≥ 15 % der Skalenspannweite zu Woche 52 ^{b, c}					
L-PF-Symptom-Gesamtscore	329	39,72 ^d (12,1 ^e)	323	58,88 ^d (18,2 ^e)	0,67 [0,46; 0,99]; k. A.
L-PF-Dyspnoe-Score	329	68,02 ^d (20,7 ^e)	323	92,53 ^d (28,6 ^e)	0,72 [0,54; 0,97]; k. A.
L-PF-Husten-Score	327	77,74 ^d (23,8 ^e)	320	104,18 ^d (32,6 ^e)	0,72 [0,55; 0,93]; k. A.
L-PF-Fatigue-Score		k. A.		k. A.	k. A.
L-PF-Impact-Score	332	49,23 ^d (14,8 ^e)	328	73,18 ^d (22,3 ^e)	0,67 [0,47; 0,95]; k. A.
Weitere vorgelegte Responderanalysen zu Woche 52 ^{b, c}					
L-PF-Dyspnoe-Score, Verschlechterung um > 5 Punkte	329	128,41 ^d (39,0 ^e)	323	161,18 ^d (49,9 ^e)	0,78 [0,65; 0,94]; k. A.
L-PF-Husten-Score, Verschlechterung um > 0,5 Punkte	327	138,90 ^d (42,5 ^e)	320	163,96 ^d (51,2 ^e)	0,82 [0,69; 0,97]; k. A.
<p>a. RR, 95 %-KI: modifizierte Poisson-Regression mit den Adjustierungsvariablen Ausgangswert und HRTC Muster. Kombination von RR und 95 %-KI über alle Imputationsdatensätze hinweg mittels der Regel von Rubin.</p> <p>b. Ersetzung fehlender Werte mittels multipler Imputation.</p> <p>c. Zeitpunkt, an dem die letzte randomisierte Teilnehmerin / der letzte randomisierte Teilnehmer die vorgesehene Behandlungsdauer von 52 Wochen beendet hatte.</p> <p>d. Aufgrund der multiplen Imputation fehlender Werte ergibt sich in der Regel keine ganze Anzahl von Patientinnen und Patienten mit Ereignis.</p> <p>e. eigene Berechnung</p> <p>BSC: Best Supportive Care; HRCT: High Resolution Computed Tomography (Hochauflösende Computertomografie); KI: Konfidenzintervall; L-PF: Living with Pulmonary Fibrosis; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko</p>					