

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 12.08.2020 übermittelt.

Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Verwendung streng vertraulicher Daten in Modul 5 des Dossiers des pU.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Nintedanib im Vergleich mit Best supportive Care (BSC) als zweckmäßiger Vergleichstherapie zur Behandlung einer interstitiellen Lungenerkrankung bei Erwachsenen mit systemischer Sklerose (SSc-ILD).

Gemäß der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung für die Nutzenbewertung.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Nintedanib

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
interstitielle Lungenerkrankung bei Erwachsenen mit systemischer Sklerose (SSc-ILD)	BSC ^{b, c}
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>c. Im Rahmen von BSC kann auch die physikalische Therapie (gemäß Heilmittelrichtlinie) angezeigt sein. Die Wirkstoffe Azathioprin, MMF, N-Acetylcystein, Rituximab, Cyclophosphamid, Ciclosporin und Tacrolimus sind zur Behandlung progredient verlaufender interstitieller Lungenerkrankungen nicht zugelassen. Eine Lungentransplantation kommt für Patientinnen und Patienten mit progredient verlaufenden interstitiellen Lungenerkrankungen grundsätzlich als Therapieoption in Betracht. Es kann jedoch nicht von einer regelhaften Therapieoption für die Patienten laut vorliegendem Anwendungsgebiet ausgegangen werden (z. B. aufgrund von Komorbiditäten oder limitierter Verfügbarkeit von geeigneten Spenderorganen).</p> <p>BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ILD: interstitielle Lungenerkrankung; MMF: Mycophenolat-Mofetil; SSc: systemische Sklerose</p>	

Der pU folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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.

Ergebnisse

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Nintedanib im Vergleich mit BSC zur Behandlung von Erwachsenen mit SSc-ILD wird die Studie SENSISCIS herangezogen.

Studiendesign

Die eingeschlossene Studie SENSISCIS ist eine abgeschlossene, multinationale, doppelblinde RCT zum Vergleich von Nintedanib mit Placebo.

In die Studie SENSISCIS wurden Erwachsene mit SSc-ILD eingeschlossen. Die Diagnose einer SSc-ILD musste nach den American College of Rheumatology- bzw. den European League Against Rheumatism-Kriterien und basierend auf einem Anteil der Fibrosierung der Lunge $\geq 10\%$ in einer hochauflösenden Computer-Tomografie-Aufnahme innerhalb der letzten 12 Monate vor Studienbeginn gesichert sein. Weitere Einschlusskriterien waren eine Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität (DL_{CO}) von 30 bis 89 % des Sollwertes und eine forcierte Vitalkapazität (FVC) von $\geq 40\%$ des Sollwertes bei Studienbeginn. Der SSc-Krankheitsbeginn sollte maximal 5 (bzw. 7 Jahre [Amendement 2.0 zum Studienprotokoll]) vor Studienbeginn erfolgt sein. Die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wiesen dabei ein eher frühes Stadium der SSc und der Lungenfibrose auf.

Insgesamt wurden 580 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert einer Behandlung mit Nintedanib oder Placebo zugeteilt. Nintedanib wurde in der Studie SENSISCIS zulassungskonform eingesetzt. Die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm bekamen jeweils zum gleichen Zeitpunkt identisch aussehende Placebo-Weichkapseln.

Der primäre Endpunkt ist die jährliche FVC-Abnahme (in ml/Jahr) nach 52 Wochen. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie UEs.

Relevante Teilpopulation

Für die Nutzenbewertung wird die Population unter Ausschluss der Patientinnen und Patienten mit einer Begleitbehandlung mit Mycophenolat-Mofetil (MMF) herangezogen („non-MMF-Population“, entspricht ca. 50 % der Gesamtpopulation), da der Einsatz von MMF bei Patientinnen und Patienten mit SSc-ILD nicht zulassungsgemäß ist. Darüber hinaus ist unklar, ob die Gabe von MMF primär unterstützend zur Linderung der Symptomatik und zur Verbesserung der Lebensqualität eingesetzt wurde und damit als adäquate Umsetzung einer BSC akzeptiert werden könnte.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (in der „non-MMF-Population“)

Grundsätzlich konnten die an der Studie beteiligten Ärztinnen und Ärzte nach eigenem Ermessen individuell indizierte Arzneimittel in beiden Studienarmen einsetzen, sofern diese nicht explizit gemäß Studienprotokoll ausgeschlossen waren. Insgesamt werden die in der relevanten Teilpopulation in der Studie SENSISCIS erlaubten supportiven Therapien als hinreichend zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC erachtet.

Auswertungszeitpunkte

Der pU legt für alle patientenrelevanten Endpunkte der Studie Auswertungen zu 2 verschiedenen Zeitpunkten vor: Auswertungen nach 52-wöchiger Behandlungsdauer und Auswertungen zum Studienende mit variabler Behandlungsdauer. Für die Nutzenbewertung wird in dieser chronischen Erkrankung der längere Beobachtungszeitraum als sinnvoll erachtet. Daher werden primär die Auswertungen zum Studienende unter Berücksichtigung der Daten der Gesamtstudiendauer herangezogen. Für die patientenberichteten Endpunkte (PRO) wird jedoch der kürzere Auswertungszeitpunkt nach 52-wöchiger Behandlungsdauer herangezogen, da aufgrund der nur noch einmaligen, individuell zeitlich unterschiedlichen Erhebung der PRO-Endpunkte nach Woche 52 die Analysen über die Gesamtstudiendauer als weniger valide und interpretierbar angesehen werden.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft. Ebenso wird das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse für alle in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkte als niedrig eingestuft.

Ergebnisse

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nintedanib + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

FACIT-Dyspnoe

Für den Atemnot-Score zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nintedanib + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Für den Funktionseinschränkungen-Score zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Nintedanib. Um die Relevanz des Ergebnisses zu prüfen, wird die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) in Form von Hedges' g betrachtet. Das 95 %-Konfidenzintervall (KI) der SMD liegt nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nintedanib + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Scleroderma Health Assessment Questionnaire

Für die Skalen HAQ-DI, VAS Schmerzen, VAS Atemwegsprobleme und VAS Krankheitsschwere insgesamt zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein

Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nintedanib + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Für die VAS Darmprobleme zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Nintedanib + BSC. Um die Relevanz des Ergebnisses zu prüfen, wird die SMD in Form von Hedges' g betrachtet. Das 95 %-KI der SMD liegt vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Dies wird als relevanter Effekt interpretiert. Daraus ergibt sich für die VAS Darmprobleme ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Nintedanib + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC.

Für die VAS Raynaud-Syndrom und VAS Digitale Ulzerationen zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Nintedanib + BSC. Um die Relevanz der Ergebnisse zu prüfen, wird die SMD in Form von Hedges' g betrachtet. Das 95 %-KI der SMD liegt nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nintedanib + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS sowie Patient Global Impression of Health VAS)

Für die Endpunkte EQ-5D VAS sowie Patient Global Impression of Health VAS zur Erfassung des Gesundheitszustands zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nintedanib + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)

Für den Gesamtscore des SGRQ zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nintedanib + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs

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

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Nintedanib + BSC. Das Ausmaß des Effekts ist jedoch nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren

Schaden von Nintedanib + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs), Diarrhö (PT, schwere UEs), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, UEs) sowie Gefäßerkrankungen (SOC, UEs)

Für die Endpunkte Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs), Diarrhö (PT, schwere UEs), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, UEs) sowie Gefäßerkrankungen (SOC, UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Nintedanib + BSC. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Nintedanib + BSC im Vergleich zu Placebo + 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 ergeben sich ausschließlich negative Effekte unterschiedlichen Ausmaßes für Nintedanib gegenüber einer BSC, jeweils mit der Wahrscheinlichkeit Hinweis. Diese betreffen maßgeblich Endpunkte zu Nebenwirkungen unterschiedlichen Schweregrads, die überwiegend gastrointestinale Nebenwirkungen umfassen. Zwar zeigt sich auch ein negativer Effekt bei der VAS Darmprobleme. Aufgrund der für Nintedanib berichteten gastrointestinalen Nebenwirkungen ist allerdings denkbar, dass der beobachtete negative Effekt bei diesem Endpunkt ebenfalls eher auf die Nebenwirkungen und weniger auf Veränderungen in der krankheitsspezifischen Symptomatik zurückzuführen ist.

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit einer SSc-ILD einen Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Nintedanib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie 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 ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
interstitielle Lungenerkrankung bei Erwachsenen mit systemischer Sklerose (SSc-ILD)	BSC	Hinweis auf einen geringeren Nutzen
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ILD: interstitielle Lungenerkrankung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SSc: systemische Sklerose</p>		

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