

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 bei Patientinnen und Patienten mit anderen chronisch progredient fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen (andere chronische PF-ILD).

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Nintedanib

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit anderen chronischen progredient fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen (PF-ILD) ^b	BSC ^{c, d}

a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Hinsichtlich der Patientenpopulation ist die Zusammenfassung von Patientinnen und Patienten mit PF-ILD unterschiedlicher Diagnose / Ätiologie sowie die zugrunde liegende medizinische Rationale dieser Zusammenfassung zu begründen, darzustellen und zu diskutieren – ebenso wie ggf. die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Patientinnen und Patienten der vom Anwendungsgebiet umfassten Zielpopulation, die nicht von der Studienpopulation umfasst sind.
c. Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.
d. 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 Patientinnen und Patienten laut vorliegendem Anwendungsgebiet ausgegangen werden (z. B. aufgrund von Komorbiditäten oder limitierter Verfügbarkeit von geeigneten Spenderorganen).

BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ILD: interstitielle Lungenerkrankung; MMF: Mycophenolat-Mofetil; PF-ILD: progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankung

Der pU benennt BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie und folgt damit der Festlegung des 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.

Ergebnisse

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

Studiendesign

Bei der Studie INBUILD handelt es sich um eine placebokontrollierte randomisierte Parallelgruppenstudie zu Nintedanib. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit chronischer PF-ILD, welche definiert war durch Merkmale einer diffus fibrosierenden Lungenerkrankung in > 10 % des Lungenvolumens diagnostiziert mittels hochauflösender Computer-Tomografie (HRCT). Die Patientinnen und Patienten mussten innerhalb von 24 Monaten vor Screening trotz einer patientenindividuellen Therapie, eine Verschlechterung der Lungenfunktion und respiratorischen Symptomen oder ein Fortschreiten fibrotischer Veränderungen der Lunge in bildgebenden Verfahren aufzeigen.

Insgesamt wurden 663 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 randomisiert einer Behandlung mit Nintedanib (N = 332) oder der Placebogruppe (N = 331) zugeordnet. Die Behandlung mit Nintedanib wurde in der Studie INBUILD zulassungskonform eingesetzt. Die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm bekamen jeweils zum gleichen Zeitpunkt identisch aussehende Placebo Weichkapseln. Zusätzlich konnten in beiden Studienarmen individuell indizierte Arzneimittel nach Ermessen der Ärztin bzw. des Arztes eingesetzt werden, sofern sie nicht explizit verboten waren. Die in der Studie INBUILD erlaubten supportiven Therapien werden dabei als hinreichend zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC erachtet.

Primärer Endpunkt der Studie ist die jährliche forcierte Vitalkapazität (FVC)-Abnahme (in ml/Jahr) nach 52 Wochen. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Gesamtüberleben, Morbidität und unerwünschte Ereignisse (UEs).

Auswertungszeitpunkte

Die primäre Analyse der Wirksamkeitsendpunkte war geplant, nachdem alle Patientinnen und Patienten 52 Wochen behandelt wurden und erfolgte für alle Patientinnen und Patienten auf Basis der Daten zwischen Studienbeginn und Woche 52. Nach Erreichen der 52 Wochen verblieben die Patientinnen und Patienten verblindet in der Studie und wurden weiter behandelt, bis die letzte randomisierte Teilnehmerin / der letzte randomisierte Teilnehmer die vorgesehene Behandlungsdauer von 52 Wochen beendet hatte. In seinem Dossier legt der pU Auswertungen zu 52 Wochen Behandlung und über die gesamte Studiendauer vor. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird in dieser chronischen Erkrankung der längere Beobachtungszeitraum als sinnvoll erachtet. Daher werden primär die Auswertungen zum Studienende unter

Berücksichtigung der Daten über der Gesamtstudiendauer herangezogen. Patientenberichtete Endpunkte wurden nur während der ersten 52 Wochen der Behandlung erhoben.

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 Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nintedanib + BSC im Vergleich zu BSC. Ein Zusatznutzen ist für diesen Endpunkt daher nicht belegt.

Der pU stellt die Ergebnisse des Endpunkts FVC als valides Surrogat für das Gesamtüberleben dar. Die Daten zur Surrogatvalidierung sind zwar grundsätzlich geeignet FVC als Surrogat für das Gesamtüberleben zu validieren, jedoch ist die methodische Durchführung dieser Validierung fehlerhaft, was zu einer Unterschätzung des Surrogate-Threshold-Effect (STE) führt. Insgesamt ist in der vorliegenden Situation der Effekt auf das Surrogat nicht groß genug, um einen Effekt auf das Gesamtüberleben abzuleiten. Daher wird in dieser Nutzenbewertung FVC nicht als valides Surrogat für Gesamtüberleben betrachtet.

Morbidität

Akute Exazerbation oder Tod

Für den kombinierten Endpunkt akute Exazerbation oder Tod zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Nintedanib + BSC. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Nintedanib + BSC im Vergleich zu BSC.

Symptomatik (King's Brief Interstitial Lung Disease Questionnaire [K-BILD]-Gesamtscore)

Für den Endpunkt Symptomatik, dargestellt über den K-BILD-Gesamtscore, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nintedanib + BSC im Vergleich zu BSC. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (visuelle Analogskala [VAS] des European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions [EQ-5D])

Für den Endpunkt Gesundheitszustand erhoben mittels der EQ-5D VAS zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nintedanib + BSC im Vergleich zu BSC. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine verwertbaren Ergebnisse vor. Daraus ergibt sich 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 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 die 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 BSC, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Diarrhö, Leber- und Gallenerkrankungen

Für die Endpunkte Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Systemorganklasse [SOC], UEs), Diarrhö (bevorzugter begriff [PT], schwere UEs) und Leber- und Gallenerkrankungen (SOC, schwerwiegende UEs [SUEs]) 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 BSC.

Appetit vermindert

Für den Endpunkt Appetit vermindert (PT, UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Nintedanib + BSC. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Daraus ergibt sich für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Nintedanib + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC. Für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Nintedanib + BSC im Vergleich zu BSC, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diese Patientengruppe nicht belegt.

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 ergibt sich ein positiver Effekt in der Endpunktkategorie Morbidität für den Endpunkt akute Exazerbation oder Tod für Nintedanib im Vergleich zu BSC, dem negative Effekte zu Nebenwirkungen unterschiedlichen Schweregrads gegenüberstehen. Die negativen Effekte betreffen dabei maßgeblich Endpunkte zu gastrointestinalen Nebenwirkungen. Einer der negativen Effekte beschränkt sich auf Patientinnen und Patienten < 65 Jahre.

Der kombinierte Endpunkt akute Exazerbation oder Tod betrachtet sowohl die Exazerbationen als auch die Mortalität. Eine Exazerbation stellt dabei ein akut lebensbedrohliches Ereignis dar und geht mit einer hohen Letalität einher. Die schweren / schwerwiegenden Nebenwirkungen stellen den positiven Effekt von Nintedanib auf den Endpunkt akute Exazerbation oder Tod nicht vollständig infrage.

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit chronischer PF-ILD einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen 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
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. BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PF-ILD: progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankung; 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.