

Gemeinsamer Bundesausschuss

Wegelystr. 8
10623 Berlin

22. April 2015

**Stellungnahme zur
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Nintedanib

veröffentlicht am 1. April 2015

Vorgangsnummer 2015-01-01-D-147

IQWiG Bericht Nr. 290

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Nintedanib (Vargatef®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Überlebenszeit
 4. 3. 2. Morbidität / Lebensqualität / Patient-Reported Outcome
 4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben
 4. 3. 2. 2. Symptomatik
 4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome
 4. 3. 3. Nebenwirkungen
 4. 4. IQWiG Bericht
5. Ausmaß des Zusatznutzens

1. Zusammenfassung

Die frühe Nutzenbewertung von Nintedanib ist das dritte Verfahren zu neuen Medikamenten in der Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem, nichtkleinzelligem Lungenkrebs (NSCLC). Nintedanib ist ein oraler Kinase-Inhibitor. Er ist in der Onkologie zugelassen zur Zweitlinientherapie in Kombination mit Docetaxel bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Adenokarzinom der Lunge. Der G-BA hat mehrere Subgruppen und Vergleichstherapien festgelegt:

- alle: Docetaxel oder Pemetrexed
- aktivierende EGFR-Mutationen: Erlotinib oder Gefitinib
- aktivierende ALK-Mutationen: Crizotinib

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) wählte Docetaxel als Vergleichstherapie. Er beantragt einen beträchtlichen Zusatznutzen. Der IQWiG Bericht sieht den Hinweis auf geringen Zusatznutzen bei Patienten ohne Hirnmetastasen und den Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen als die Vergleichstherapie, d. h. für einen Schaden, bei Patienten mit Hirnmetastasen. Unsere Anmerkungen sind:

- Für diese Nutzenbewertung liegen Ergebnisse einer großen, randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie bei Patienten mit NSCLC vor, aus der die Patienten mit Adenokarzinom getrennt ausgewertet wurden. Die Zulassungsstudie wurde unter deutscher Leitung durchgeführt.
- Docetaxel ist als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten ohne aktivierende EGFR- oder ALK-Mutationen geeignet. Für Patienten mit diesen Mutationen empfehlen wir bei gutem Allgemeinzustand in der Zweitlinientherapie weder Doxetaxel noch Nintedanib.
- Die Behandlungsmöglichkeiten in der Zweitlinientherapie von Patienten mit fortgeschrittenem Adenokarzinom der Lunge sind sehr begrenzt. Die Verlängerung der mittleren Überlebenszeit um 2,3 Monate durch Docetaxel + Nintedanib ist ein Fortschritt. Der Einfluss von Nintedanib auf die klinische Symptomatik ist gering.
- Hauptnebenwirkung ist Diarrhoe, sie ist beherrschbar. Andere Nebenwirkungen wie die Erhöhung der Leberwerte sind transient.
- Die Beobachtung eines möglicherweise schlechteren klinischen Verlaufs von Patienten mit Hirnmetastasen unter Therapie mit Nintedanib ähnelt früheren Berichten über mögliche Blutungskomplikationen bei Einsatz antiangiogener Therapie. Diese Befürchtungen wurden später nicht bestätigt, die EMA hat die Zulassung für Bevacizumab entsprechend korrigiert. Die Patientenzahlen (7,4% der Gesamtpopulation) in der Zulassungsstudie für Nintedanib sind zu klein für definitive Aussagen, weder in Leitlinien noch in Nutzenbewertungen.

2. Einleitung

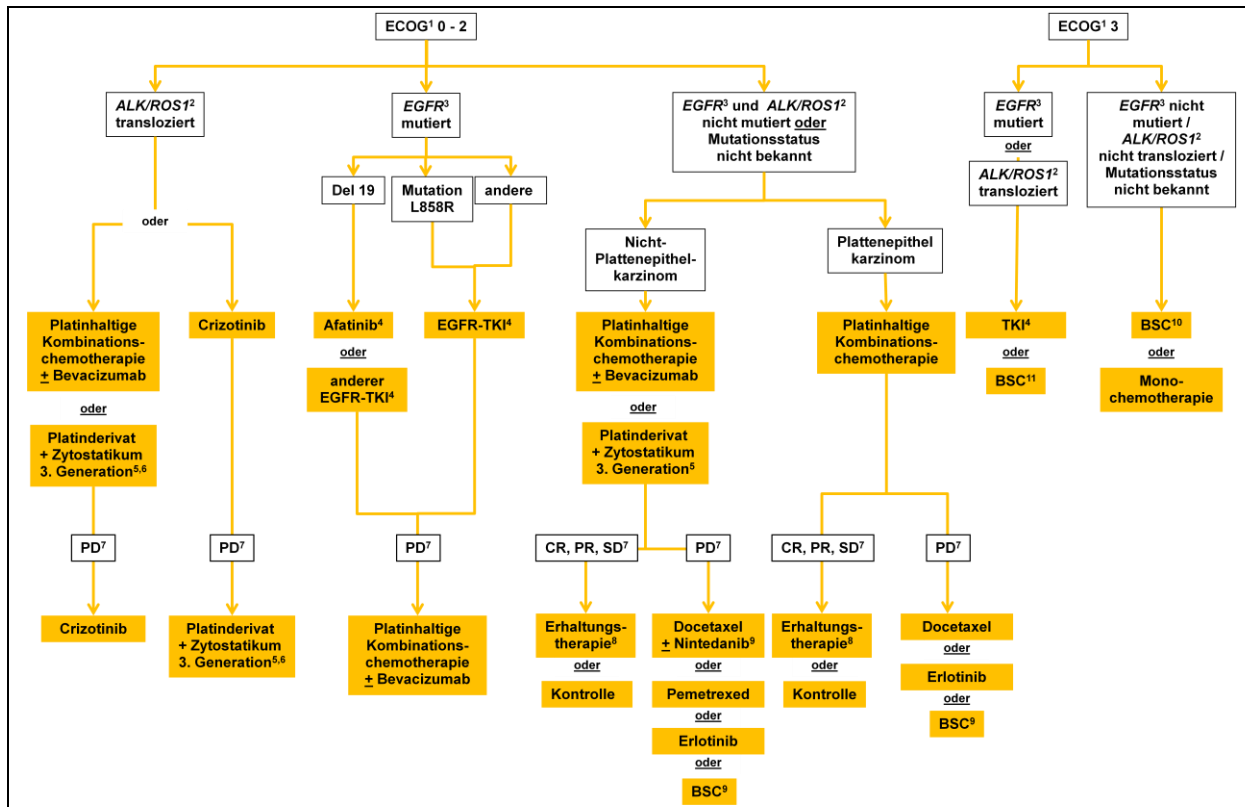
Das Lungenkarzinom ist weltweit eine der häufigsten Krebserkrankungen. Die Zahl der Neuerkrankungen in Deutschland wird für das Jahr 2014 auf insgesamt 55.600 geschätzt [1]. Lungenkrebs liegt damit bei Frauen an dritter Stelle, bei Männern an zweiter Stelle der Häufigkeit aller Krebserkrankungen. Die altersstandardisierten Erkrankungsraten steigen bei den Frauen kontinuierlich, in Deutschland seit dem Ende der 1990er um 30%. Bei den Männern sind sie im gleichen Zeitraum um 20% gesunken. Das mittlere Erkrankungsalter liegt für Frauen bei 68, für Männer bei 70 Jahren.

Die Mortalität ist bei Patienten mit Lungenkrebs hoch. Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten liegen für Frauen bei 21%, für Männer bei 16%. Bei Männern ist das Lungenkarzinom für 25% aller krebsspezifischen Todesfälle verantwortlich und liegt damit mit weitem Abstand an erster Stelle der krebsspezifischen Mortalität.

3. Stand des Wissens

Über viele Jahre wurde die Chemotherapie bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom ausschließlich nach klinischen Kriterien wie Komorbidität und Allgemeinzustand durchgeführt. In den letzten 5 Jahren zeichnet sich die Möglichkeit einer deutlich besseren Differenzierung auf der Basis histologischer und genetischer Marker des Tumors ab. Die aktuelle Leitlinie der DGHO trägt diesem Wissensstand Rechnung, siehe Abbildung 1 [2].

Abbildung 1: Therapie des fortgeschrittenen Lungenkarzinoms



Legende: ¹Eastern Cooperative Oncology Group – Klassifikation des Allgemeinzustandes; ; ²ALK – Gen der Anaplastic Lymphoma Kinase; ³EGFR – Gen des Epidermal Growth Factor Receptor; ⁴Afatinib – Verlängerung der Überlebenszeit bei Patienten mit aktivierenden Exon 19-Deletionen; ⁵Zytostatika 3. Generation – Gemcitabin, Taxane, Vinorelbin; ⁶bevorzugt Pemetrexed beim ALK+ NSCLC; ⁷CR – komplette Remission, PR – partielle Remission, SD – stabile Erkrankung; ⁸Erhaltungstherapie – Bevacizumab bei Nicht-Plattenepithelkarzinom und nach Vorbehandlung mit Bevacizumab; Erlotinib unabhängig von Histologie und Vorbehandlung; Pemetrexed bei Adenokarzinom und nach Vorbehandlung mit Pemetrexed; ⁹nur bei Adenokarzinom; ¹⁰BSC – Best Supportive Care;

Bei Patienten in gutem Allgemeinzustand kann eine Zweitlinientherapie zur Symptomlinderung und zur Verlängerung der Überlebenszeit führen. Neben dem Allgemeinzustand und der Symptomatik orientiert sich auch die Zweitlinientherapie an Histologie und molekularbiologischen Veränderungen. Bei Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom wurde für Docetaxel, Erlotinib sowie Pemetrexed in randomisierten Studien eine Verlängerung der Überlebenszeit gezeigt. Kombinationschemotherapien steigern die Remissionsraten, verlängern aber die Überlebenszeit nicht.

Nintedanib (früher auch BIBF 1120 genannt) ist ein oraler Multikinase-Inhibitor. Da es u. a. die Rezeptor-getriggerte Signalübertragung des Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), des Fibroblast Growth Factor (FGF) und des Platelet-Derived Growth Factor (PDGF) hemmt, wird es auch als Angiokinase-Inhibitor klassifiziert. Nintedanib ist von der EMA für Patienten mit idiopathischer pulmonaler Fibrose als Arzneimittel für seltene Erkrankungen (Orphan Drug) auf der Basis von zwei randomisierten klinischen Studien zugelassen [3]. Die Dosierung beträgt 2 x 150 mg täglich.

In klinischen Studien bei malignen Erkrankungen zeigte Nintedanib Wirksamkeit bei verschiedenen Malignomen. Bei Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB/IV mit Refraktarität oder Rezidiv nach Chemotherapie wurde Nintedanib in den Studien LUME-Lung 1 und 2 untersucht. Die Dosierung betrug 2 x 200 mg täglich. LUME-Lung 2 wurde nach einer Zwischenanalyse abgebrochen [4]. Daten von LUME-Lung 1, der zulassungsrelevanten Subgruppe sowie vergleichbarer Studien der Zweitlinientherapie von Chemotherapie mit anderen Angiogenese-Inhibitoren sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Tabelle 1: Zweitlinientherapie mit Monochemotherapie und Angiogenese-Inhibitoren bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC nach Chemotherapie

Erstautor / Jahr	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜL ⁵ (HR ⁴)
Ramlau, 2012 [5]	NSCLC ⁶	Docetaxel + Placebo	Docetaxel + Aflibercept	913	8,9 vs 23,3 ⁷ p < 0,001	4,1 vs 5,2 0,82 ⁸ p = 0,0035	10,4 vs 10,1 n. s. ⁹
Hanna, 2013 [4]	NSCLC	Pemetrexed + Placebo	Pemetrexed + Nintedanib	713	n. s.	3,6 vs 4,4 0,83 p = 0,04	n. s.
Reck, 2014 [6]	NSCLC	Docetaxel + Placebo	Docetaxel + Nintedanib	1314	3,3 vs 4,4 n. s.	2,7 vs 3,4 0,79 p = 0,0019	9,1 vs 10,1 0,94 n. s.
Reck, 2014 [6]	NSCLC, Adenokarzinom	Docetaxel + Placebo	Docetaxel + Nintedanib	658	3,6 vs 4,7 n. s.	2,8 vs 4,2 0,84 p = 0,019	10,3 vs 12,6 0,83 p < 0,036
Garon, 2014 [7]	NSCLC	Docetaxel + Placebo	Docetaxel + Ramucirumab	1235	14 vs 23 p < 0,001	3,0 vs 4,5 0,76 p < 0,0001	9,1 vs 10,5 0,86 p = 0,023

¹ N - Anzahl Patienten; ² RR – Remissionsrate in %; ³ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit in Monaten, hier radiologische Parameter; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ÜL - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁶ NSCLC – nichtkleinzelliges Lungenkarzinom; ⁷ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; ⁸ Hazard Ratio für Neue Therapie; ⁹ n.s. – nicht signifikant;

4. Dossier und Bewertung von Nintedanib

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der G-BA hat mehrere Subgruppen und Vergleichstherapien festgelegt, siehe Tabelle 2.

Subgruppe	Vergleichstherapie	Unsere Anmerkungen
alle	Docetaxel oder Pemetrexed	
aktivierende EGFR Mutationen	Erlotinib oder Gefitinib	Platinhaltige Therapie empfohlen
aktivierende ALK Mutationen	Crizotinib	Platinhaltige Therapie oder Therapie mit Resistenz-orientiertem TKI empfohlen

Wir halten die Zweitlinientherapie mit Doxetaxel oder mit Pemetrexed nur für Patienten mit Adenokarzinom indiziert, bei denen keine aktivierenden EGFR- oder ALK- Mutationen nachgewiesen

wurden. Für diese Patienten ist Docetaxel auch die geeignete Vergleichstherapie in der frühen Nutzenbewertung.

4. 2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist LUME-Lung 1, eine randomisierte, klinische, Placebo-kontrollierte Studie mit 1314 Patienten. Sie wurde in Europa, Asien und Südafrika durchgeführt. Die Studienleitung hatte PD Dr. M. Reck, Grosshansdorf, Deutschland. Die Studienbedingungen sind auf die Behandlungssituation in Deutschland übertragbar. Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [6]. Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben.

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Patienten mit NSCLC. Sie war sekundärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Die Gesamtüberlebenszeit wurde in einer präspezifizierten Reihenfolge nach diesen Kriterien analysiert:

- A. Adenokarzinom, Patienten mit Progress innerhalb von 9 Monaten nach Beginn der Erstlinientherapie
- B. Adenokarzinom, alle
- C. NSCLC, alle

Die Grenze eines Progresses innerhalb von 9 Monaten war in LUME-Lung 2 als diskriminierender Faktor identifiziert worden [5]. LUME-Lung 2 verglich Pemetrexed – Monotherapie versus Pemetrexed + Nintedanib. Die Studie wurde nach einer Zwischenanalyse abgebrochen.

In LUME-Lung 1 hatten Patienten mit Progress innerhalb von 9 Monaten nach Erstlinientherapie eine mediane Gesamtüberlebenszeit von **10,9** Monaten unter Docetaxel+Nintedanib vs **7,9** Monaten im Kontrollarm. Der Unterschied von 3 Monaten ist klinisch relevant. Bei Berücksichtigung aller Patienten mit Adenokarzinom ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied von 2,3 Monaten zugunsten von Nintedanib.

Das Merkmal „Progress innerhalb von 9 Monaten nach Beginn nach Erstlinientherapie“ ist kein generell anerkannter Parameter in Therapieempfehlungen für die Zweitlinientherapie des NSCLC. Er wurde in der einen Nintedanib-Studie identifiziert und auf die zweite Nintedanib-Studie übertragen. Wir haben diese Grenze in unseren Therapieempfehlungen nicht übernommen. Er ist auch nicht Bestandteil der Zulassung von Nintedanib.

4. 3. 2. Morbidität / Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Morbidität ist aufgrund der belastenden Symptomatik bei dem fortgeschrittenen Krankheitsbild ein besonders wichtiger Endpunkt bei Patienten mit NSCLC.

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Bei Patienten mit Adenokarzinom wurde das progressionsfreie Überleben durch Nintedanib statistisch signifikant von **2,8** Monaten auf **4,2** Monate verlängert. Der Hazard Ratio wird im Dossier mit 0,84, in der Primärpublikation mit 0,77 berechnet.

4. 3. 2. 2. Symptomatik / Remissionsrate

Die Remissionsrate wurde durch Nintedanib nicht gesteigert. Auch die klinische Symptomatik wurde nicht signifikant verbessert. Ausnahme war die Schmerzsymptomatik, für die ein signifikanter Unterschied zugunsten von Nintedanib gemessen wurde.

4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Lebensqualität wurde mittels des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 Fragebogens erhoben. Die Auswertungen ergaben keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

4. 3. 3. Nebenwirkungen

Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4, die bei mehr als 5% der Patienten in der Kombination von Docetaxel + Nintedanib auftraten, waren Diarrhoe (6,6%) und reversible Erhöhungen der Transaminasen (7,8%). Die Diarrhoe führte auch zu einer statistisch signifikanten Verschlechterung der Lebensqualität.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Externer Sachverständiger war ein Facharzt für Innere Medizin und Gastroenterologie.

Im Bericht des IQWiG werden aufgrund einer Effektmodifikation in der statistischen Analyse Patienten mit und ohne Hirnmetastasen getrennt ausgewertet. Die Gruppe der Patienten umfasst 49 Patienten (7,4% der Gesamtpopulation). Mit einer solch kleinen Patientenzahl ist keine solide Auswertung möglich.

Bei Erstzulassung des antiangiogenen Antikörpers Bevacizumab waren ähnliche Befürchtungen einer ungünstigen Prognose aufgrund des vermehrten Auftretens hämorrhagischer Komplikationen geäußert worden. Auswertungen zur Pharmakovigilanz und spätere Studien hatten diese Befürchtungen nicht bestätigt [8]. Darauf wurde die initiale Kontraindikation „ZNS-Metastasen“ von der EMA zurückgenommen.

5. Ausmaß des Zusatznutzens

Die Behandlungsmöglichkeiten in der Zweitlinientherapie von Patienten mit fortgeschrittenem Adenokarzinom der Lunge sind sehr begrenzt. Nintedanib führt in Kombination mit Docetaxel zu einer mittleren Verlängerung der Überlebenszeit um 2,3 Monate. Nintedanib führt auch zu einer statistisch signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens um 1,4 Monate. Der Einfluss auf die klinische Symptomatik ist gering. Hauptnebenwirkung ist Diarrhoe.

6. Literatur (nach Erstellung der Konsensversion)

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2009 - 2010, Häufigkeiten und Trends: 9. Ausgabe 2013. http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/Doc/krebs_in_deutschland_2009_2010.pdf
2. Griesinger F et al.: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC). Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status April 2015. <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc>

3. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003821/human_med_001834.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
4. Hanna HM, Kaiser R, Sullivan RN et al.: LUME-lung 2: a multicenter, randomized, double-blind, phase III study of nintedanib plus pemetrexed versus placebo plus pemetrexed in patients with advanced nonsquamous non-small cell lung cancer (NSCLC) after failure of first-line chemotherapy. J Clin Oncol 31, 2013 (suppl; abstr. 8034). <http://meetinglibrary.asco.org/content/112349-132>
5. Ramlau R, Gorbunava V, Ciuleanu TE et al.: Aflibercept and docetaxel versus docetaxel alone after platinum failure in patients with advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: a randomized, controlled phase III trial. J Clin Oncol 30:3640-3647, 2012. DOI: [10.1200/JCO.2012.42.6932](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.42.6932)
6. Reck M, Kaiser R, Møller M, et al.: Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-lung 1): a phase 3, double-blind, randomized controlled trial. Lancet Oncol 15:143-155, 2015. DOI: [10.1016/S1473-0245\(13\)70586-2](https://doi.org/10.1016/S1473-0245(13)70586-2)
7. Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O et al.: Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomized phase 3 trial. Lancet 384:665-673, 2014. DOI: [10.1016/S0140-6736\(14\)60845-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60845-X)
8. Besse B, Le Moulec S, Mazières J et al.: Bevacizumab in patients with nonsquamous non-small cell lung cancer and asymptomatic, untreated brain metastases (BRAIN): a nonrandomized, phase II study. Clin Cancer Res 21:1896-1903, 2015. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-14-2082](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-2082)

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit PD Dr. Niels Reinmuth (LungenClinic Grosshansdorf, Großhansdorf), Prof. Dr. med. Michael Thomas (Thoraxklinik am Universitätsklinikum Heidelberg, Internistische Onkologie der Thoraxtumoren, Heidelberg) und Prof. Dr. Jürgen Wolf (Universitätsklinikum Köln, Centrum für Integrierte Onkologie (CIO) Köln Bonn) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Mathias Freund
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Diana Lüftner
Vorsitzende



Prof. Dr. med. Martin Wilhelm
Mitglied im Vorstand - Sekretär