

IQWiG-Berichte – Nr. 108

**Pirfenidon –
Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A11-18
Version: 1.0
Stand: 12.12.2011

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Pirfenidon – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

15.09.2011

Interne Auftragsnummer:

A11-18

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Dillenburger Str. 27
51105 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

Berichte@iqwig.de

www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Anselm Bäumer, Praxis für Innere Medizin, Kardiologie, Pneumologie, Köln

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Daher geben einzelne Passagen und Schlussfolgerungen in der Dossierbewertung nicht notwendigerweise die Meinung des Beraters wieder.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Beate Wieseler
- Andreas Gerber
- Ulrich Grouven
- Tatjana Janzen
- Thomas Kaiser
- Michaela Florina Kerekes
- Siw Waffenschmidt
- Carolin Weigel

Schlagwörter: Pirfenidon, idiopathische Lungenfibrose, Nutzenbewertung

Keywords: pirfenidone, idiopathic pulmonary fibrosis, benefit assessment

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	vii
Abkürzungsverzeichnis.....	viii
1 Hintergrund.....	1
1.1 Verlauf des Projekts.....	1
1.2 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	1
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung.....	3
2.2 Fragestellung	6
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	7
2.3.1 Eingeschlossene Studien	7
2.3.2 Studiencharakteristika	8
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	12
2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	20
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	20
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	22
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien.....	24
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	25
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)....	25
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4).....	26
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	27
2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	27
2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	28
2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	28
2.7.2.3.2 Studienpool	29
2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	32
2.7.2.4.1 Studiendesign und Population.....	32
2.7.2.4.2 Verzerrungspotenzial	33
2.7.2.4.3 Ergebnisse	34
2.7.2.5 Ergebnisse aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	41

2.7.2.6	Ergebnisse aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien	42
2.7.2.7	Ergebnisse aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	42
2.7.2.8	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	42
2.7.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	42
2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	43
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	43
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	43
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	43
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	44
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	44
3	Kosten der Therapie	46
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2).....	46
3.1.1	Allgemeine Bemerkungen.....	46
3.1.2	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	46
3.1.3	Therapeutischer Bedarf	46
3.1.4	Prävalenz und Inzidenz.....	46
3.1.5	Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	48
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)	48
3.2.1	Behandlungsdauer	48
3.2.2	Verbrauch	49
3.2.3	Kosten.....	49
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen.....	49
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	50
3.2.6	Versorgungsanteile	52
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	52
4	Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.....	53
4.1	Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1).....	53
4.2	Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)	53

4.3	Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4)	53
5	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	54
5.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	54
5.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	54
5.3	Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	54
5.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	55
5.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	56
6	Literatur	58
	Anhang A – Meta-Analysen des Instituts.....	61
	Anhang B – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (medizinisch-fachliche/-r Berater/-in sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen).....	67

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; direkter Vergleich Pirfenidon/BSC vs. Placebo/BSC	7
Tabelle 2: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Pirfenidon/BSC vs. Placebo/BSC.....	9
Tabelle 3: Charakterisierung der Interventionen – Pirfenidon/BSC vs. Placebo/BSC	10
Tabelle 4: Charakterisierung der Studienpopulationen – Pirfenidon/BSC vs. Placebo/BSC...	11
Tabelle 5: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Pirfenidon/BSC vs. Placebo/BSC	11
Tabelle 6: Matrix der Endpunkte – Pirfenidon/BSC vs. Placebo/BSC	12
Tabelle 7: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – Pirfenidon/BSC vs. Placebo/BSC.....	13
Tabelle 8: Ergebnisse zur Mortalität und Morbidität (dichotome Endpunkte) – Pirfenidon/BSC vs. Placebo/BSC	14
Tabelle 9: Ergebnisse zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität (stetige Endpunkte) – Pirfenidon/BSC vs. Placebo/BSC.....	15
Tabelle 10: Ergebnisse zu Nebenwirkungen – Pirfenidon/BSC vs. Placebo/BSC	17
Tabelle 11: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene – Pirfenidon/BSC vs. Placebo/BSC.....	21
Tabelle 12: Begleitende Resultate zur Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens – Pirfenidon/BSC vs. Placebo/BSC	22
Tabelle 13: Test- und Begleitbehandlung in den vom pU vorgelegten randomisierten kontrollierten Studien	31
Tabelle 14: Pirfenidon/BSC vs. Placebo/BSC – Ergebnisse zu IPF-bedingten Todesfällen ...	37
Tabelle 15: IPF: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel (pro Patient und GKV-Population)	51
Tabelle 16: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation im Dossier	55
Tabelle 17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient im Dossier.....	55

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Meta-Analyse zur Gesamtmortalität: Pirfenidon/BSC vs. Placebo/BSC.....	61
Abbildung 2: Meta-Analyse zur Notwendigkeit der Versorgung mit Sauerstoff: Pirfenidon/BSC vs. Placebo/BSC	61
Abbildung 3: Meta-Analyse zur 6-Minuten-Gehstrecke (Responderanalyse): Pirfenidon/BSC vs. Placebo/BSC	62
Abbildung 4: Meta-Analyse zur 6-Minuten-Gehstrecke (Mittelwertanalyse): Pirfenidon/BSC vs. Placebo/BSC	62
Abbildung 5: Meta-Analyse zur Dyspnoe (UCSD Shortness of Breath Questionnaire): Pirfenidon/BSC vs. Placebo/BSC	62
Abbildung 6: Meta-Analyse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SGRQ): Pirfenidon/BSC vs. Placebo/BSC	63
Abbildung 7: Meta-Analyse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (WHO QoL): Pirfenidon/BSC vs. Placebo/BSC	63
Abbildung 8: Meta-Analyse zu unerwünschten Ereignissen: Pirfenidon/BSC vs. Placebo/BSC.....	63
Abbildung 9: Meta-Analyse zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen: Pirfenidon/BSC vs. Placebo/BSC	64
Abbildung 10: Meta-Analyse zum Abbruch der Behandlung wegen unerwünschter Ereignisse: Pirfenidon/BSC vs. Placebo/BSC.....	64
Abbildung 11: Meta-Analyse zu unerwünschten Ereignissen des Gastrointestinaltrakts: Pirfenidon/BSC vs. Placebo/BSC	64
Abbildung 12: Meta-Analyse zu unerwünschten Ereignissen der Haut und des Unterhautzellgewebes: Pirfenidon/BSC vs. Placebo/BSC.....	65
Abbildung 13: Meta-Analyse zur IPF-bedingten Mortalität (alle Todesfälle in der Studie): Pirfenidon/BSC vs. Placebo/BSC	65
Abbildung 14: Meta-Analyse zur IPF-bedingten Mortalität (Todesfälle unter Behandlung): Pirfenidon/BSC vs. Placebo/BSC.....	66

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATS	American Thoracic Society
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BSC	Best supportive care
DLco	Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität
ERS	European Respiratory Society
FVC	forcierte Vitalkapazität (Forced Vital Capacity)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
HR-CT	hochauflösende Computertomografie (High Resolution Computertomography)
ICD-10	International Classification of Diseases version 10
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IPF	idiopathische pulmonale Fibrose
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KI	Konfidenzintervall
KI _o	obere Grenze des Konfidenzintervalls
MCID	minimal klinisch relevante Änderung (Minimal clinical important difference)
MW	Mittelwert
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	randomisierte kontrollierte Studie
RIS	Research Information System
RR	relatives Risiko
SD	Standardabweichung (standard deviation)
SGB	Sozialgesetzbuch
SGRQ	St. George's Hospital Respiratory Questionnaire
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UCSD SOB	University of California at San Diego Shortness-of-Breath (Questionnaire)
UE	unerwünschtes Ereignis
UIP	gewöhnliche interstitielle Pneumonie (Usual Interstitial Pneumonia)

Abkürzung	Bedeutung
WHO QoL	World Health Organization Quality of Life (Questionnaire) (Fragebogen zur Lebensqualität)

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 15.09.2011 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Pirfenidon gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG mit Schreiben vom 15.09.2011 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der die Nutzenbewertung zur Anhörung stellt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an die Anhörung.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen: Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung sollte zudem unter Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen erstellt werden. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und ggf. zusätzliche Informationen beinhalten. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

1.2 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 6 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 5 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt:

- Kapitel 2 beinhaltet die eigentliche Nutzenbewertung. In Abschnitt 2.1 werden die Ergebnisse der Nutzenbewertung zusammenfassend dargestellt. Die Abschnitte 2.2 bis 2.6 erläutern das Ergebnis der Nutzenbewertung im Detail. Dabei wird jeweils angegeben, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht. Detaillierte Kommentare zu Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) sowie zu Modul 4 (Medizinischer Nutzen und

medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) des Dossiers des pU finden sich in Abschnitt 2.7 des vorliegenden Dokuments.

- Kapitel 3 befasst sich mit den Kosten der Therapie. Kommentare zu Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) und Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) des Dossiers des pU finden sich in den Abschnitten 3.1 und 3.2 des vorliegenden Dokuments. Abschnitt 3.3 enthält eine Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen.
- Kapitel 3 enthält die Kommentare zu Modul 1 (Zusammenfassung der Aussagen im Dossier), Modul 2 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete) und Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) des Dossiers des pU.
- Kapitel 5 enthält eine Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1].

Die Kommentierung der Angaben im Dossier des pU erfolgte unter Beachtung der Anforderungen, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf das vorliegende Dokument.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat mit Schreiben vom 15.09.2011 das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Pirfenidon gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG mit Schreiben vom 15.09.2011 übermittelt.

Pirfenidon ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug). Gemäß § 35a SGB V gilt für diese Arzneimittel ein Zusatznutzen mit der Zulassung als belegt. Es müssen aber Nachweise zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, vorgelegt werden. Dazu muss das Ausmaß des Zusatznutzens von Pirfenidon bewertet werden.

Fragestellung

- Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Pirfenidon im Vergleich zu *best supportive care* (BSC) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer idiopathischer pulmonaler Fibrose.

Für die Nutzenbewertung konnten Studien berücksichtigt werden, die Pirfenidon in der Monotherapie oder in Kombination mit *best supportive care* mit einer Behandlung mit *best supportive care* allein verglichen. Die Bewertung erfolgte durch den in den eingeschlossenen Studien durchgeführten Vergleich von Pirfenidon in Kombination mit *best supportive care* (Pirfenidon/BSC) mit einer Behandlung mit *best supportive care* allein (Placebo/BSC). Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte vorgenommen. In die Bewertung sind direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studien eingegangen.

Ergebnisse

Für die Bewertung lagen 2 relevante Studien vor (PIPF-004 und PIPF-006). Beide Studien waren doppelblinde randomisierte kontrollierte Studien (RCT), in denen Pirfenidon in Kombination mit *best supportive care* mit Placebo in Kombination mit *best supportive care* verglichen wurde.

Die Ergebnisse der Einzelstudien wurden in Meta-Analysen zusammengefasst. Es zeigten sich folgende Ergebnisse:

Mortalität

Die Analyse zur Gesamtmortalität zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Pirfenidon in Kombination mit *best supportive care* und *best supportive care* allein. Ein Zusatznutzen von Pirfenidon ist für die Gesamtmortalität nicht belegt.

Morbidität

Notwendigkeit der Versorgung mit Sauerstoff

Die Analyse zur Notwendigkeit der Versorgung mit Sauerstoff ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Pirfenidon/BSC und Placebo/BSC. Ein Zusatznutzen von Pirfenidon in Kombination mit *best supportive care* im Vergleich zu *best supportive care* allein ist für diesen Endpunkt nicht belegt.

Belastbarkeit (6-Minuten-Gehstrecke)

Die Belastbarkeit der Patienten wurde mithilfe der 6-Minuten-Gehstrecke dokumentiert. In einer Analyse des Anteils von Patienten, die im Verlauf der Studie eine Verschlechterung der Gehstrecke von ≥ 50 Metern erlebten, zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Pirfenidon/BSC im Vergleich zu Placebo/BSC. Wegen der post-hoc-Festlegung des Responderkriteriums wird die Ergebnissicherheit von Beleg auf Hinweis heruntergestuft. Damit gibt es einen Hinweis auf einen Zusatznutzen von Pirfenidon in Kombination mit *best supportive care* im Vergleich zu *best supportive care* allein bezüglich der Belastbarkeit der Patienten.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit 2 Fragebögen (SGRQ und WHO QoL) erhoben. Die Analysen zeigten für keinen der Fragebögen einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Ein Zusatznutzen von Pirfenidon in Kombination mit *best supportive care* im Vergleich zu *best supportive care* allein ist für die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht belegt.

Nebenwirkungen

Der Vergleich der unerwünschten Ereignisse und der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse zwischen den Behandlungsgruppen ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied. Ein größerer Schaden ist für diese Endpunkte nicht belegt.

Der Anteil der Patienten, die die Behandlung wegen unerwünschter Ereignisse abbrachen, war unter Pirfenidon/BSC statistisch signifikant größer als unter Placebo/BSC. Unerwünschte Ereignisse des Gastrointestinaltrakts sowie der Haut und des Unterhautzellgewebes wurden ebenfalls statistisch signifikant häufiger unter Pirfenidon/BSC als unter Placebo/BSC beobachtet. Damit gibt es einen Beleg für einen größeren Schaden von Pirfenidon in Kombination mit *best supportive care* im Vergleich zu *best supportive care* allein für diese Endpunkte.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens des Wirkstoffs Pirfenidon wie folgt bewertet:

Für die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens muss ein Hinweis auf einen Zusatznutzen für den Endpunkt Belastbarkeit einem Beleg für einen größeren Schaden für die Endpunkte Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse, unerwünschte Ereignisse des Gastrointestinaltrakts und unerwünschte Ereignisse der Haut bzw. des Unterhautzellgewebes gegenübergestellt werden. Die gegeneinander abzuwägenden Aspekte haben eine vergleichbare Endpunktqualität (nicht schwerwiegende / schwere Symptome bzw. nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen), das Ausmaß des Effekts wird für den positiven Effekt als gering, für die negativen Effekte in 2 Fällen als gering und in 1 Fall als beträchtlich eingestuft.

Nach § 35a SGB V gilt der Zusatznutzen eines Arzneimittels für seltene Leiden durch die Zulassung als belegt.

Die vorliegende Dossierbewertung wurde zur Einstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens durchgeführt. Da sich aus den vorgelegten Daten insgesamt kein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Pirfenidon ergibt, wird das Ausmaß des Zusatznutzens von Pirfenidon auf Basis dieser Daten gemäß Rechtsverordnung als „kein Zusatznutzen belegt“ eingestuft.

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

2.2 Fragestellung

Pirfenidon ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug). Gemäß § 35a SGB V gilt für diese Arzneimittel ein Zusatznutzen mit der Zulassung als belegt. Es müssen aber Nachweise zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, vorgelegt werden. Dazu muss das Ausmaß des Zusatznutzens von Pirfenidon bewertet werden.

Der pU hat als zweckmäßige Vergleichstherapie die „Nichtbehandlung der Erkrankung und deren Folgen“ benannt. Der G-BA hat dagegen *best supportive care* als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Für die Nutzenbewertung von Pirfenidon wurde die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen.

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist daher die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Pirfenidon im Vergleich zu *best supportive care* als zweckmäßige Vergleichstherapie bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer idiopathischer pulmonaler Fibrose.

Für die Nutzenbewertung konnten Studien berücksichtigt werden, die Pirfenidon in der Monotherapie oder in Kombination mit *best supportive care* mit einer Behandlung mit *best supportive care* allein verglichen.

In den eingeschlossenen placebokontrollierten Studien haben sowohl die Patienten in den Pirfenidongruppen als auch die in den Placebogruppen eine als *best supportive care* eingestufte Begleitbehandlung erhalten. Die Studien vergleichen also die Gabe von Pirfenidon zusätzlich zu *best supportive care* mit *best supportive care* allein. Um diesen Vergleich im Bericht eindeutig zu bezeichnen, werden die Behandlungsarme wie folgt benannt: Pirfenidon/BSC und Placebo/BSC.

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte vorgenommen. In die Bewertung sind direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studien eingegangen.

Weitere Informationen zur Fragestellung befinden sich in Modul 3, Abschnitt 3.1 sowie Modul 4 Abschnitt 4.4.4 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.1 sowie 2.7.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

- Studien des pU zu Pirfenidon bei IPF (Darstellung im Dossier)
- Ergebnisse einer bibliografischen Literaturrecherche und einer Recherche in Studienregistern zu Pirfenidon bzw. zu Therapieoptionen bei interstitiellen Lungenerkrankungen (bis Juni 2011, Recherchen des pU)
- Eigene Recherchen seitens des Instituts zu Pirfenidon in bibliografischen Datenbanken und Studienregistern bis zum 13.10.2011 zur Überprüfung der Rechercheergebnisse des pU. Die Recherchen des Instituts identifizierten keine zusätzlichen Studien.

Die identifizierten Studien entsprachen dem Studienpool des pU. Allerdings wurden nicht alle Studien in die Bewertung einbezogen, da nicht alle Studien für einen Vergleich von Pirfenidon mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (*best supportive care*) geeignet waren.

Weitere Informationen zu den Einschlusskriterien für Studien in die vorliegende Nutzenbewertung und zur Methodik der Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 3, Abschnitt 3.1 und in Modul 4, Abschnitt 4.4.4 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.1 sowie 2.7.2.3 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wurden die in Tabelle 1 aufgelisteten Studien eingeschlossen.

Tabelle 1: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; direkter Vergleich Pirfenidon/BSC vs. Placebo/BSC

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^a (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)
PIPF-004	ja	ja	nein
PIPF-006	ja	ja	nein

a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.
BSC: *best supportive care*; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Der Studienpool von RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Nutzenbewertung von Pirfenidon weicht dahin gehend vom Studienpool des pU ab, dass die Studien SP2 und SP3 nicht berücksichtigt wurden. Der Grund für den Ausschluss der Studien SP2 und SP3 aus der Bewertung ist, dass in diesen beiden Studien in der Kontrollgruppe keine *best supportive care* eingesetzt wurde (siehe auch Abschnitt 2.7.2.3.2).

In den eingeschlossenen Studien PIPF-004 und PIPF-006 wurden die Patienten randomisiert einer Behandlung mit Pirfenidon oder Placebo zugewiesen. Zusätzlich erhielten alle Patienten als Begleitmedikation *best supportive care*. Die Studien nehmen demnach einen direkten

Vergleich von Pirfenidon in Kombination mit *best supportive care* (Pirfenidon/BSC) und *best supportive care* allein (gegeben in Kombination mit Placebo: Placebo/BSC) vor. Studien zum indirekten Vergleich wurden vom pU nicht vorgelegt.

Abschnitt 2.6 enthält eine Liste der Datenquellen, die der pU für die eingeschlossenen Studien benannt hat.

Weitere Informationen zum Ergebnis der Informationsbeschaffung und zum daraus hervorgehenden Studienpool befinden sich in Modul 3 Abschnitt 3.1 und in Modul 4, Abschnitt 4.4.4 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.3.2 sowie 2.7.2.3.1 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 2 und Tabelle 3 beschreiben das Design der Studien zur Nutzenbewertung. Bei beiden Studien handelt es sich um doppelblinde randomisierte kontrollierte Studien, in denen erwachsene Patienten mit einer gesicherten IPF Diagnose mit Pirfenidon + *best supportive care* oder mit Placebo + *best supportive care* behandelt wurden.

In diesen Studien wurden die Patienten randomisiert einer Behandlung mit Pirfenidon oder Placebo zugewiesen. Begleitend war in beiden Studienarmen eine umfangreiche weitere Behandlung möglich. Medikamente, die für das Wohlergehen der Patienten notwendig waren, konnten gemäß Entscheidung des Prüfarztes eingesetzt werden. Darüber hinaus konnten in beiden Gruppen bei einer definierten Verschlechterung der IPF auch weitere Medikamente zur Behandlung der IPF eingesetzt werden (siehe Tabelle 3). Außerdem konnten die Patienten in den Studien eine zusätzliche Sauerstofftherapie bzw. ggf. eine Lungentransplantation erhalten. Dieses Therapieregime wird als hinreichend umfangreich und an die Bedürfnisse des Patienten anpassbar angesehen, um als *best supportive care* zu gelten. In diesen Studien wird also die zusätzliche Gabe von Pirfenidon auf Basis einer *best supportive care* mit einer Behandlung mit *best supportive care* allein verglichen. In Studie PIPF-004 wurde zusätzlich zu der zugelassenen Dosierung von 2403 mg/Tag eine geringere Dosis eingesetzt. Der entsprechende Studienarm ist wegen der nicht zulassungskonformen Dosierung nicht in die Nutzenbewertung eingegangen.

In beiden Studien sollten die Patienten Studienmedikation erhalten, bis der letzte randomisierte Patient 72 Wochen behandelt worden war. Patienten, die die Behandlung abbrachen, sollten – wenn möglich – bis zum Studienende weiter beobachtet werden.

Der primäre Endpunkt war in beiden Studien ein Lungenfunktionsparameter. Die für die Nutzenbewertung relevanten sekundären Endpunkte untersuchten die Mortalität, die Dyspnoe, die Belastbarkeit der Patienten (6-Minuten-Gehstrecke), die gesundheitsbezogene Lebensqualität, die Notwendigkeit einer Versorgung mit Sauerstoff sowie unerwünschte Ereignisse.

Tabelle 2: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Pirfenidon/BSC vs. Placebo/BSC

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Behandlungsdauer ^a Median (min-max)	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^b
PIPF-004	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene Patienten mit IPF (gesicherte Diagnose)	Pirfenidon 2403 mg/Tag (n=174) Pirfenidon 1197 mg/Tag ^c (n=87) Placebo (n=174)	Pirfenidon 2403 mg/Tag: 72 Wochen (2-104 Wochen) Placebo: 72 Wochen (<1-110 Wochen)	Nord- und Mittelamerika, Europa, Australien Juli 2006 – November 2008	Primär: Änderung der forcierten Vitalkapazität (% des Sollwerts) zwischen Studienbeginn und Woche 72 Sekundär: Gesamtmortalität, Dyspnoe, 6-Minuten-Gehstrecke, Notwendigkeit der Versorgung mit Sauerstoff, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse
			jeweils + <i>best supportive care</i>			
PIPF-006	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene Patienten mit IPF (gesicherte Diagnose)	Pirfenidon 2403 mg/Tag (n=171) Placebo (n=173)	Pirfenidon 2403 mg/Tag: 75 Wochen (6-118 Wochen) Placebo: 74 Wochen (1-120 Wochen)	Nord- und Mittelamerika, Europa (inkl. Deutschland), Australien April 2006 – Oktober 2008	Primär: Änderung der forcierten Vitalkapazität (% des Sollwerts) zwischen Studienbeginn und Woche 72 Sekundär: Gesamtmortalität, Dyspnoe, 6-Minuten-Gehstrecke, Notwendigkeit der Versorgung mit Sauerstoff, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse
			jeweils + <i>best supportive care</i>			
<p>a: Geplante Studiendauer: Alle Patienten sollte Studienmedikation erhalten bis der letzte randomisierte Patient etwa 72 Wochen behandelt worden war. Patienten, die die Behandlung abbrechen, sollten – wenn möglich – bis zum Ende der Studie nachbeobachtet werden.</p> <p>b: Extrahierte primäre Zielkriterien beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Extrahierte sekundäre Zielkriterien beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>c: Da diese Dosis nicht der zugelassenen Dosierung entspricht, wurden die Ergebnisse dieser Gruppe nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen.</p> <p>BSC: <i>best supportive care</i>; IPF: idiopathische pulmonale Fibrose; max: Maximum; min: Minimum; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>						

Tabelle 3: Charakterisierung der Interventionen – Pirfenidon/BSC vs. Placebo/BSC

Studie	Pirfenidon-Arm	Placebo-Arm
PIPF-004	<p><u>Testmedikation:</u> Pirfenidon 2403 mg/Tag oral, 3 mal täglich je 3 Kapseln à 267 mg</p> <p><u>Begleitmedikation (in beiden Armen):</u> Medikamente, die für das Wohlergehen der Patienten notwendig waren, konnten gemäß Entscheidung der Prüfarzte eingesetzt werden. Zur Behandlung der IPF konnten folgende Therapien eingesetzt werden: - Stoßtherapie mit Steroiden für akute respiratorische Dekompensation - Azathioprine oder Cyclophosphamide mit oder ohne Kortikosteroide bei IPF-Exazerbationen - Kortikosteroide, Azathioprin, Cyclophosphamide oder N-Acetylcystein bei definierter Progression der IPF^a</p> <p><u>Nichtmedikamentöse Begleitbehandlung (in beiden Armen)</u> - Sauerstoffgabe (optional) - Lungentransplantation (optional)^b</p>	<p><u>Testmedikation:</u> Placebo oral, 3 mal täglich je 3 Placebo-Kapseln</p>
PIPF-006	wie in Studie PIPF-004	
<p>a: Die Medikation zur Behandlung einer definierten Progression der IPF sollte laut Studienprotokoll nicht vor Woche 72 eingesetzt werden. Der Einsatz von nicht protokoll-gemäßer Medikation sollte dokumentiert werden. Der Einsatz wurde als Protokollverletzung eingestuft.</p> <p>b: Eine geplante Lungentransplantation zu Studienbeginn war ein Ausschlusskriterium, bei eingeschlossenen Patienten konnten aber im Lauf der Studie Lungentransplantationen vorgenommen werden. Diese Patienten sollten mit der Lungentransplantation die Behandlung abbrechen, ihr Vitalstatus wurde aber bis zum Studienende erhoben.</p> <p>BSC: <i>best supportive care</i>; IPF: idiopathische pulmonale Fibrose; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

Tabelle 4 zeigt die Charakteristika der Patienten in den eingeschlossenen Studien. Innerhalb der Studien zeigten sich keine maßgeblichen Unterschiede in den demografischen Charakteristika der Patienten und in der Zeit seit der Diagnose der IPF zwischen den Behandlungsgruppen. Auch zwischen den Studien gab es diesbezüglich keine relevanten Unterschiede. Die Patienten waren im Mittel 66 bis 67 Jahre alt, in der Mehrzahl (etwa 70 %) wurden Männer behandelt.

Tabelle 4: Charakterisierung der Studienpopulationen – Pirfenidon/BSC vs. Placebo/BSC

Studie Gruppe	N ^a	Alter	Geschlecht	Kaukasier / andere	FVC	DLco	Zeit seit Diagnose der IPF (Jahre)
		Jahre MW (SD)	w / m (%)	(%)	% Sollwert MW (SD)	% Sollwert MW (SD)	(Jahre) MW (SD)
PIPF-004							
Pirfenidon	174	66 (8)	32/68	97/3	75 (14)	46 (9)	1 (1)
Placebo	174	66 (8)	26/74	97/3	76 (16)	46 (10)	1 (1)
PIPF-006							
Pirfenidon	171	67 (8)	28/72	99/1	75 (13)	48 (10)	1 (1)
Placebo	173	67 (8)	28/72	99/1	73 (14)	47 (9)	1 (1)

a: Anzahl der randomisierten Patienten
 BSC: *best supportive care*; DLco: Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität; FVC: forcierte Vitalkapazität; IPF: idiopathische pulmonale Fibrose; m: männlich; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich

Tabelle 5 zeigt das Verzerrungspotenzial der beiden Studien auf Studienebene.

Tabelle 5: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Pirfenidon/BSC vs. Placebo/BSC

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs- sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Ver- zerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungs- potenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
PIPF-004	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig
PIPF-006	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig

BSC: *best supportive care*; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für beide Studien als niedrig eingestuft. Der pU hat im Dossier keine Einschätzung des Verzerrungspotenzials der Studien vorgelegt.

Weitere Informationen zum Studiendesign und zu den Studienpopulationen befinden sich in Modul 4 Abschnitt 4.4.4 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.4.1 und 2.7.2.4.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

In die vorliegende Bewertung gingen folgende patientenrelevante Endpunkte ein (zur genaueren Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.3):

- Mortalität (Gesamtmortalität)
- Morbidität
 - Dyspnoe (UCSD Shortness of Breath Questionnaire)
 - Belastbarkeit (6-Minuten-Gehstrecke)
 - Notwendigkeit der Versorgung mit Sauerstoff
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SGRQ und WHO QoL)
- Nebenwirkungen
 - Gesamtrate unerwünschter Ereignisse
 - Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse
 - Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zum Studienabbruch führen
 - Gesamtrate unerwünschter Ereignisse des Gastrointestinaltrakts
 - Gesamtrate unerwünschter Ereignisse der Haut und des Unterhautzellgewebes

Tabelle 6 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung standen. Tabelle 7 liefert das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte.

Tabelle 6: Matrix der Endpunkte – Pirfenidon/BSC vs. Placebo/BSC

Studie	Gesamtmortalität	Dyspnoe	Belastbarkeit (6 Minuten Gehstrecke)	Notwendigkeit der Versorgung mit Sauerstoff	Lebensqualität: SGRQ	Lebensqualität: WHO QoL	Unerwünschte Ereignisse ^a	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse
PIPF-004	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
PIPF-006	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

a: für unerwünschten Ereignisse sowie für unerwünschte Ereignisse des Gastrointestinaltrakts sowie der Haut und des Unterhautzellgewebes
 BSC: *best supportive care*; SGRQ: St. George's Hospital Respiratory Questionnaire; WHO QoL: World Health Organization Quality of Life Questionnaire

Tabelle 7: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – Pirfenidon/BSC vs. Placebo/BSC

Endpunkt	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Gesamtmortalität	Dyspnoe	Belastbarkeit (6 Minuten Gehstrecke)	Notwendigkeit der Versorgung mit Sauerstoff	Lebensqualität: SGRQ	Lebensqualität: WHO QoL	Unerwünschte Ereignisse ^b	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse
Studie										
PIPF-004	N	N	N	H ^a	N	N	N	N	N	N
PIPF-006	N	N	N	H ^a	N	N	N	N	N	N

N: niedriges Verzerrungspotenzial; H: hohes Verzerrungspotenzial
a: hohes Verzerrungspotenzial der Responderanalyse wegen post-hoc-Definition des Responsekriteriums
b: für alle unerwünschten Ereignisse sowie für unerwünschte Ereignisse des Gastrointestinaltrakts sowie der Haut und des Unterhautzellgewebes
BSC: *best supportive care*; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SGRQ: St. George's Hospital Respiratory Questionnaire; WHO QoL: World Health Organization Quality of Life (Questionnaire)

Die für die Bewertung relevanten Endpunkte wurden jeweils in beiden Studien erhoben. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wurde mit einer Ausnahme für alle Endpunkte als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotenzial der Responderanalyse der 6-Minuten-Gehstrecke wurde als hoch eingeschätzt, da das Responsekriterium zwar empirisch erhoben, aber post hoc definiert wurde (für eine Diskussion der Definition des Responsekriteriums siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

Der pU hat im Dossier keine Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene vorgelegt.

Weitere Informationen zu Endpunktauswahl sowie zum Verzerrungspotential auf Endpunktebene befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.4.4 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.2, 2.7.2.4.2, 2.7.2.4.3 und 2.7.2.9.4 der vorliegenden Dossierbewertung.

Tabelle 8, Tabelle 9 und Tabelle 10 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Pirfenidon/BSC und Placebo/BSC bei Patienten mit idiopathischer pulmonaler Fibrose zusammen. Die Daten aus dem Dossier des Herstellers wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen des Instituts ergänzt. Dabei wurden insbesondere Meta-Analysen der Studien PIPF-004 und PIPF-

006 erstellt, weil der pU im Dossier primär über die Behandlungsarme gepoolte Analysen individueller Patientendaten vorgelegt hat, die die Randomisierung innerhalb der einzelnen Studien nicht berücksichtigen und keine Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse erlaubten. Die Meta-Analysen stehen in Anhang A zur Verfügung. Die Heterogenität war in allen Meta-Analysen gering.

Die Ergebnisse werden gruppiert nach Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen präsentiert.

Tabelle 8: Ergebnisse zur Mortalität und Morbidität (dichotome Endpunkte) – Pirfenidon/BSC vs. Placebo/BSC

	Pirfenidon/BSC		Placebo/BSC		Pirfenidon/BSC vs. Placebo/BSC	
	Gesamt N	Patienten mit Ereignissen n (%)	Gesamt N	Patienten mit Ereignissen n (%)	Hazard Ratio ^a [95 %-KI]	p-Wert
Mortalität						
Gesamtmortalität						
PIPF-004	174	11 (6,3)	174	17 (9,8)	0,61 [0,28; 1,29]	0,191
PIPF-006	171	16 (9,4)	173	17 (9,8)	0,95 [0,48; 1,87]	0,872
Gesamt ^b	345	27 (7,8)	347	34 (9,8)	0,78 [0,47; 1,30]	0,340
Morbidität						
Notwendigkeit der Versorgung mit Sauerstoff^c						
PIPF-004	145	32 (22)	148	36 (24)	0,88 [0,55; 1,42]	0,602
PIPF-006	123	24 (20)	123	22 (18)	1,16 [0,65; 2,07]	0,614
Gesamt ^b	268	56 (21)	271	58 (21)	0,98 [0,68; 1,42]	0,928
Belastbarkeit (6-Minuten-Gehstrecke)^d						
					Relatives Risiko [95 %-KI]	
PIPF-004	170	62 (37)	170	80 (47)	0,78 [0,60; 1,00] ^b	0,050 ^b
PIPF-006	169	56 (33)	168	79 (47)	0,71 [0,54; 0,92] ^b	0,010 ^b
Gesamt ^b	339	118 (35)	338	159 (47)	0,74 [0,62; 0,89]	0,001
a: aus Cox-Proportional-Hazards-Modell						
b: Berechnungen des Instituts, Hazard Ratio bzw. relatives Risiko aus einer Meta-Analyse (siehe Anhang A), p-Wert aus unbedingtem exakten Test (CSZ-Methode nach [3])						
c: In die Analyse wurden nur Patienten ohne Notwendigkeit der Versorgung mit Sauerstoff zu Studienbeginn eingeschlossen. Von diesen Patienten ist in beiden Studien jeweils 1 Patient der Placebogruppe nicht in die Analyse eingegangen.						
d: Responderanalyse; Anteil der Patienten, bei denen sich die 6-Minuten-Gehstrecke zwischen Studienbeginn und Woche 72 um ≥ 50 Meter verschlechterte; für eine weitere Analyse der Gehstrecke siehe Tabelle 9						
BSC: <i>best supportive care</i> ; IPF: idiopathische pulmonale Fibrose; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis						

Tabelle 9: Ergebnisse zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität (stetige Endpunkte) – Pirfenidon/BSC vs. Placebo/BSC

Endpunkt Studie Gruppe	Gesamt N	Wert zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung von Studienbeginn bis Woche 72 MW (SD)	Gruppenunter- schied MW-Differenz [95 %-KI]	p-Wert
Morbidität					
Dyspnoe (UCSD SOB)^a					
PIPF-004					
Pirfenidon/BSC	171	33 (22)	12 (24)	-3 [k. A.]	0,509
Placebo/BSC	169	30 (21)	15 (26)		
PIPF-006					
Pirfenidon/BSC	168	36 (20)	12 (25)	-2 [k. A.]	0,604
Placebo/BSC	171	37 (22)	14 (28)		
Gesamt ^b					
Pirfenidon/BSC	339			-3 [-6; 1]	0,195
Placebo/BSC	340				
Belastbarkeit (6-Minuten- Gehstrecke [Meter])					
PIPF-004					
Pirfenidon/BSC	170	411 (92)	-60 (121)	16 [k. A.]	0,171
Placebo/BSC	170	410 (91)	-77 (135)		
PIPF-006					
Pirfenidon/BSC	169	378 (82)	-45 (140)	32 [k. A.]	<0,001
Placebo/BSC	168	399 (90)	-77 (128)		
Gesamt ^b					
Pirfenidon/BSC	339			24 [4; 43]	0,018
Placebo/BSC	338				
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
SGRQ^c					
PIPF-004					
Pirfenidon/BSC	163	38 (19)	8 (19)	-1 [k. A.]	0,495
Placebo/BSC	165	35 (16)	9 (19)		
PIPF-006					
Pirfenidon/BSC	166	38 (15)	7 (17)	0 [k. A.]	0,766
Placebo/BSC	169	39 (17)	7 (20)		
Gesamt ^b					
Pirfenidon/BSC	329			-1 [-4; 2]	0,611
Placebo/BSC	334				

(Fortsetzung)

Tabelle 9 (Fortsetzung): Ergebnisse zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität (stetige Endpunkte) – Pirfenidon/BSC vs. Placebo/BSC

Endpunkt Studie Gruppe	Gesamt N	Wert zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung von Studienbeginn bis Woche 72 MW (SD)	Gruppenunter- schied MW-Differenz [95 %-KI]	p-Wert
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
WHO QoL^d					
PIPF-004					
Pirfenidon/BSC	174	15 (3)	-1 (3)	0 [k. A.]	0,684
Placebo/BSC	173	15 (3)	-1 (3)		
PIPF-006					
Pirfenidon/BSC	171	15 (3)	-1 (3)	0 [k. A.]	0,628
Placebo/BSC	170	15 (3)	-1 (4)		
Gesamt ^b					
Pirfenidon/BSC	345			0 [0; 1]	0,554
Placebo/BSC	343				
a: UCSD SOB: Der Score kann Werte von 0 bis 120 annehmen, höhere Werte bedeuten stärkere Symptomatik.					
b: Berechnungen des Instituts, Gruppenunterschied und p-Wert aus einer Meta-Analyse (siehe Anhang A)					
c: SGRQ: Der Score kann Werte von 0 bis 100 annehmen, höhere Werte bedeuten schlechtere Lebensqualität.					
d: WHO QoL: Die Spannweite des Scores bleibt anhand der Unterlagen des pU unklar, geringere Werte bedeuten schlechtere Lebensqualität.					
BSC: <i>best supportive care</i> ; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Auswertung; SD: Standardabweichung; SGRQ: St. George's Hospital Respiratory Questionnaire; UCSD SOB: University of California at San Diego Shortness-of-Breath Questionnaire; WHO QoL: World Health Organization Quality of Life Questionnaire					

Tabelle 10: Ergebnisse zu Nebenwirkungen – Pirfenidon/BSC vs. Placebo/BSC

Endpunkt Studie	Pirfenidon/BSC		Placebo/BSC		Pirfenidon/BSC vs. Placebo/BSC	
	Gesamt N	Patienten mit Ereignissen n (%)	Gesamt N	Patienten mit Ereignissen n (%)	Relatives Risiko ^a [95 %-KI]	p- Wert ^a
UE						
PIPF-004	174	171 (98)	174	169 (97)	1,01 [0,98; 1,05]	0,498
PIPF-006	171	169 (99)	173	170 (98)	1,01 [0,98; 1,03]	0,751
Gesamt ^a	345	340 (99)	347	339 (98)	1,01 [0,99; 1,03]	0,431
SUE						
PIPF-004	174	60 (35)	174	58 (33)	1,03 [0,77; 1,39]	0,881
PIPF-006	171	53 (31)	173	51 (30)	1,05 [0,76; 1,45]	0,827
Gesamt ^a	345	113 (33)	347	109 (31)	1,04 [0,84; 1,29]	0,709
Abbruch wegen UE						
PIPF-004	174	28 (16)	174	16 (9)	1,75 [0,98; 3,12]	0,057
PIPF-006	171	23 (14)	173	14 (8)	1,66 [0,89; 3,12]	0,126
Gesamt ^a	345	51 (15)	347	30 (9)	1,71 [1,12; 2,62]	0,014
UE des Gastro- intestinaltrakts						
PIPF-004	174	137 (79)	174	104 (60)	1,32 [1,14; 1,52]	<0,001
PIPF-006	171	133 (78)	173	99 (57)	1,36 [1,17; 1,58]	<0,001
Gesamt ^a	345	270 (78)	347	207 (59)	1,34 [1,20; 1,48]	<0,001
UE der Haut und des Unterhaut- zellgewebes						
PIPF-004	174	105 (60)	174	62 (36)	1,69 [1,34; 2,14]	<0,001
PIPF-006	171	101 (59)	173	65 (38)	1,57 [1,25; 1,98]	<0,001
Gesamt ^a	345	206 (60)	347	127 (37)	1,63 [1,38; 1,92]	<0,001
a: Berechnungen des Instituts, Relatives Risiko aus einer Meta-Analyse (siehe Anhang A), p-Wert aus unbedingtem exakten Test (CSZ-Methode nach [3])						
BSC: <i>best supportive care</i> ; KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patienten in der Auswertung; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis						

Die verfügbaren Daten erlaubten eine Meta-Analyse der beiden Studien. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wurde für alle Endpunkte mit einer Ausnahme in beiden Studien als niedrig eingestuft. Es wurden für diese Endpunkte keine weiteren endpunktspezifischen Aspekte identifiziert, die die Aussagekraft dieser Ergebnisse abschwächen. Die Aussagekraft der Nachweise kann für diese Endpunkte deshalb als hoch eingestuft werden, aus statistisch signifikanten Ergebnissen der Meta-Analysen können Belege abgeleitet werden.

Bei der Ausnahme handelt es sich um die Responderanalyse der 6-Minuten-Gehstrecke. Wegen der post-hoc-Definition des Responsekriteriums wurde das Verzerrungspotenzial

dieser Responderanalyse als hoch eingeschätzt. Aus statistisch signifikanten Ergebnissen einer Meta-Analyse der Responderanalyse kann deshalb nur ein Hinweis abgeleitet werden.

Mortalität

In Studie PIPF-004 verstarben weniger Patienten unter einer Behandlung mit Pirfenidon/BSC als unter Behandlung mit Placebo/BSC, in Studie PIPF-006 war die Zahl der Todesfälle in beiden Gruppen vergleichbar. Die Meta-Analyse der beiden Studien zeigte keinen statistisch signifikanten Gruppenunterschied. Es gibt keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Pirfenidon in Kombination mit *best supportive care* im Vergleich zu *best supportive care* allein für die Gesamtmortalität.

Der pU leitet aus den Ergebnissen zu IPF-bezogenen Todesfällen unter Behandlung und zum progressionsfreien Überleben (Zeit bis zum Auftreten einer Abnahme der erwarteten FVC um 10 %, Zeit bis zum Auftreten einer Abnahme der erwarteten Diffusionskapazität DLco um 15 % oder Tod) eine moderate Verlängerung der Überlebensdauer unter Pirfenidon ab. Eine Aussage zur Ergebnissicherheit dieser Daten macht der pU nicht. Das Institut folgt der Einschätzung der Daten durch den pU nicht (für eine Diskussion dieser Daten siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

Morbidität

Die 6-Minuten-Gehstrecke wurde als Maß für die Belastbarkeit der Patienten eingestuft. Eine Meta-Analyse der mittleren Abnahme der Gehstrecke ergibt einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten von Pirfenidon/BSC (Mittelwertdifferenz 24 Meter, 95 %-KI 4 bis 43 Meter). Die Relevanz dieses Effekts ist unklar. Eine Meta-Analyse des Anteils der Patienten, für die in der Studie eine Verschlechterung der Gehstrecke von ≥ 50 m dokumentiert wurde, zeigte ebenfalls einen statistisch signifikanten Vorteil für Pirfenidon/BSC im Vergleich zu Placebo/BSC. Diese Analyse ist potenziell verzerrt, da das Responsekriterium post hoc definiert wurde. Die Ergebnissicherheit der Analyse wird daher von Beleg auf Hinweis herabgestuft. Aus dieser Responderanalyse wird ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Pirfenidon in Kombination mit *best supportive care* im Vergleich zu *best supportive care* allein bezüglich der Belastbarkeit der Patienten abgeleitet.

Der pU bewertet das Ergebnis der Responderanalyse der 6-Minuten-Gehstrecke ebenfalls als signifikanten Behandlungseffekt. Er beschreibt den Effekt als spürbare Linderung der Erkrankung, ohne Aussage zur Ergebnissicherheit zu machen (zur Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens durch das Institut siehe Abschnitt 2.5.1).

Für die Endpunkte Notwendigkeit der Versorgung mit Sauerstoff und Dyspnoe (gemessen mit dem UCSD Shortness of Breath Questionnaire) ergeben die Meta-Analysen jeweils keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Pirfenidon/BSC und Placebo/BSC. Ein Zusatznutzen von Pirfenidon in Kombination mit *best supportive care* im Vergleich zu *best supportive care* allein ist damit für diese Endpunkte nicht belegt.

Der pU legt im Dossier zur Dyspnoe (gemessen mit dem UCSD Shortness of Breath Questionnaire) keine Schlussfolgerungen vor. Bezüglich der Notwendigkeit der Versorgung mit Sauerstoff weicht die Einschätzung des Instituts nicht von der des pU ab, der ebenfalls keinen Zusatznutzen aus diesem Endpunkt ableitet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten wurde in beiden Studien mit einem für Atemwegserkrankungen spezifischen Fragebogen (dem SGRQ) und mit einem generischen Fragebogen (dem WHO QoL Questionnaire) erhoben. Die Meta-Analyse beider Studien zeigte für die Änderung der Lebensqualität im Verlauf der Studie in beiden Fällen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Damit gibt es keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Pirfenidon in Kombination mit *best supportive care* im Vergleich zu *best supportive care* allein für die gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Die Einschätzung der Ergebnisse des SGRQ und des WHO QoL entspricht der des pU. Der pU beschreibt im Dossier zusätzlich eine Responderanalyse, die eine Verschlechterung in einer adaptierten Version des SGRQ und Tod kombiniert, und leitet aus diesen Daten einen Hinweis auf eine langsamere Verschlechterung der Lebensqualität unter Pirfenidon ab. Das Institut folgt dieser Einschätzung nicht (für eine Diskussion dieser Daten siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

Nebenwirkungen

Die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse und die Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse waren zwischen den untersuchten Behandlungsoptionen vergleichbar. Die Meta-Analysen dieser Endpunkte zeigten keinen statistisch signifikanten Gruppenunterschied.

Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führten, traten in der Pirfenidon/BSC-Gruppe statistisch signifikant häufiger auf als in der Placebo/BSC-Gruppe. Unerwünschte Ereignisse des Gastrointestinaltrakts sowie der Haut und des Unterhautzellgewebes wurden ebenfalls statistisch signifikant häufiger unter Pirfenidon/BSC als unter Placebo/BSC beobachtet.

Daraus ergibt sich für die Endpunkte Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse, unerwünschte Ereignisse des Gastrointestinaltrakts und unerwünschte Ereignisse der Haut bzw. des Unterhautzellgewebes ein Beleg für einen größeren Schaden von Pirfenidon in Kombination mit *best supportive care* im Vergleich zu *best supportive care* allein.

Der pU leitet aus den oben genannten Endpunkten keine Aussage zum Schaden ab, stuft aber eine nicht statistisch signifikante Verminderung atemwegsbedingter Krankenhaus-einweisungen unter Pirfenidon/BSC als Hinweis auf eine relevante Vermeidung

schwerwiegender Nebenwirkungen ein. Das Institut folgt dieser Einschätzung nicht (für eine Diskussion dieser Daten siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

Weitere Informationen zu Endpunktergebnissen befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.4.4 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.2.4.3 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Im Folgenden wird die Herleitung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene, unter Berücksichtigung von Endpunktkategorien und Effektgrößen, dargestellt. Die hierzu verwendete Methodik ist in Anhang A der Nutzenbewertung A11-02 erläutert [4].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA.

2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Die in Abschnitt 2.4 präsentierte Datenlage ergab einen Hinweis auf einen Zusatznutzen und einen Beleg für einen größeren Schaden von Pirfenidon in Kombination mit *best supportive care* im Vergleich zu *best supportive care* allein. Es erfolgte eine Einschätzung zum Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktniveau, welche Tabelle 11 zu entnehmen ist.

Tabelle 11: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene – Pirfenidon/BSC vs. Placebo/BSC

	Effektschätzer [95 %-KI] / Ereignisanteil Pirfenidon/BSC vs. Placebo/BSC / p-Wert / Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Mortalität		
Gesamtmortalität	HR 0,78 [0,47; 1,30] 7,8 % vs. 9,8 % p=0,340	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Dyspnoe (gemäß UCSB Shortness of Breath Questionnaire)	Mittelwertdifferenz: -3 [-6; 1] Punkte p=0,195	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Belastbarkeit (6-Minuten-Gehstrecke; Responderanalyse: Verschlechterung um ≥ 50 m)	RR 0,74 [0,62; 0,89] 35 % vs. 47 % p = 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende Symptome / Folgekomplikationen $0,80 \leq KI_0 < 0,90$ Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Notwendigkeit der Versorgung mit Sauerstoff	0,98 [0,68; 1,42] 21 % vs. 21 % p=0,928	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
SGRQ	Mittelwertdifferenz: -1 [-4; 2] Punkt p = 0,611	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
WHO QoL	Mittelwertdifferenz: 0 [0; 1] Punkte p=0,554	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
Unerwünschte Ereignisse	RR 1,01 [0,99; 1,03] 99 % vs. 98 % p=0,431	geringerer / größerer Schaden nicht belegt
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	RR 1,04 [0,84; 1,29] 33 % vs. 31 % p=0,709	geringerer / größerer Schaden nicht belegt
Abbruch der Behandlung wegen unerwünschter Ereignisse	RR 1,71 [1,12; 2,62] RR ^c 0,58 [0,38; 0,895] 15 % vs. 9 % p=0,014 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $KI_0 < 0,90$ Größerer Schaden, Ausmaß: gering

(Fortsetzung)

Tabelle 11 (Fortsetzung): Pirfenidon/BSC vs. Placebo/BSC – Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Nebenwirkungen (Fortsetzung)		
Unerwünschte Ereignisse des Gastrointestinaltrakts	RR 1,34 [1,20; 1,48] RR ^c 0,75 [0,68; 0,83] 78 % vs. 59 % p<0,001 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,80 ≤ KI ₀ < 0,90 größerer Schaden, Ausmaß: gering
Unerwünschte Ereignisse der Haut und des Unterhautzellgewebes	RR 1,63 [1,38; 1,92] RR ^c 0,61 [0,52; 0,72] 60 % vs. 37 % p<0,001 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 größerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
<p>a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen</p> <p>b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI₀).</p> <p>c: Berechnungen des Instituts, Ereignisanteil Placebo / Pirfenidon (umgedrehte Effektrichtung, um sofortige Anwendung der Grenzen zu ermöglichen).</p> <p>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KI₀: obere Grenze Konfidenzintervall; RR: relatives Risiko; vs.: versus</p>		

2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 12 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 12: Begleitende Resultate zur Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens – Pirfenidon/BSC vs. Placebo/BSC

Positive Effekte	Negative Effekte
Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen (nicht schwerwiegende Symptome / Folgekomplikationen: Belastbarkeit [Gehstrecke])	Beleg für einen größeren Schaden – Ausmaß: gering (nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen: Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse)
	Beleg für einen größeren Schaden – Ausmaß: gering (nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen: unerwünschte Ereignisse des Gastrointestinaltrakts)
	Beleg für einen größeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich (nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen: unerwünschte Ereignisse der Haut und des Unterhautzellgewebes)

Für die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens muss ein Hinweis auf einen Zusatznutzen für den Endpunkt Belastbarkeit einem Beleg für einen größeren Schaden für die Endpunkte Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse, unerwünschte Ereignisse des Gastrointestinaltrakts und unerwünschte Ereignisse der Haut bzw. des Unterhautzellgewebes

gegenübergestellt werden. Die gegeneinander abzuwägenden Aspekte haben eine vergleichbare Endpunktqualität (nicht schwerwiegende / schwere Symptome bzw. nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen), das Ausmaß des Effekts wird für den positiven Effekt als gering, für die negativen Effekte in 2 Fällen als gering und in 1 Fall als beträchtlich eingestuft.

Nach § 35a SGB V gilt der Zusatznutzen eines Arzneimittels für seltene Leiden durch die Zulassung als belegt.

Die vorliegende Dossierbewertung wurde zur Einstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens durchgeführt. Da sich aus den vorgelegten Daten insgesamt kein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Pirfenidon ergibt, wird das Ausmaß des Zusatznutzens von Pirfenidon auf Basis dieser Daten gemäß Rechtsverordnung als „kein Zusatznutzen belegt“ eingestuft.

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Studie PIPF-004

Intermune. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3, three-arm study of the safety and efficacy of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: study PIPF-004; clinical study report [unveröffentlicht]. 2009.

Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Glassberg MK, Kardatzke D et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. Lancet 2011; 377(9779): 1760-1769.

Studie PIPF-006

Intermune. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study of the safety and efficacy of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis; study PIPF-006; clinical study report [unveröffentlicht]. 2009.

Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Glassberg MK, Kardatzke D et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. Lancet 2011; 377(9779): 1760-1769.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Abschnitt 3.1 des Dossiers.

Der pU hat keine Beratung durch den G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in Anspruch genommen.

Der G-BA hat für die Bewertung von Pirfenidon zur Behandlung von Patienten mit idiopathischer pulmonaler Fibrose folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt:

- *best supportive care*

Als *best supportive care* wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet (z. B. Prednisolon bei Exazerbationen, Gabe von Sauerstoff).

Der pU benennt als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Bewertung von Pirfenidon bei IPF die Nichtbehandlung der Erkrankung und deren Folgen. Er begründet diese Wahl damit, dass kein einzelnes pharmakologisches Therapieregime bestimmbar sei und dass nicht medikamentöse Behandlungsoptionen ebenfalls nicht zur Verfügung stünden. Der pU weicht damit von der Festlegung des G-BA ab.

Der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den pU folgt das Institut nicht. Zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat der pU 1) Substanzen identifiziert, die zur Behandlung der idiopathischen pulmonalen Fibrose zugelassen sind, 2) Evidenz für die (zugelassenen) Behandlungsmöglichkeiten zusammengestellt und 3) nichtmedikamentöse Behandlungsoptionen analysiert. Basierend auf diesen Schritten kommt der pU zu dem Schluss, dass zum Zeitpunkt der Erstellung des Dossiers keine zweckmäßige Vergleichstherapie identifiziert werden könne.

Das Institut folgt dem pU dahin gehend, dass in der vom pU recherchierten Literatur kein zugelassenes Arzneimittel mit nachgewiesenem Nutzen beschrieben wird und dass die Lungentransplantation als nichtmedikamentöse Therapieoption nur sehr begrenzt einsetzbar ist. Daraus ist aber nicht der Schluss zu ziehen, dass eine zweckmäßige Vergleichstherapie für die Bewertung von Pirfenidon in der Nichtbehandlung der Erkrankung und deren Folgen besteht. Vielmehr sollten Patienten in dieser Situation, wie vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt, *best supportive care* erhalten.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Die vorliegende Dossierbewertung berücksichtigt die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Die vom pU in die Bewertung eingeschlossenen

Studien (sowie ggf. zusätzlich identifizierte Studien) wurden daraufhin überprüft, ob sie Pirfenidon (ggf. in Kombination mit *best supportive care*) im Vergleich zu einer Behandlung mit *best supportive care* untersuchen. Studien, die diesen Vergleich nicht vornehmen, wurden für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4)

Pirfenidon ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens. Nach § 35a SGB V müssen für diese Arzneimittel keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden, solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt. Der Zusatznutzen gilt mit der Zulassung als belegt. Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, müssen jedoch vorgelegt werden.

Im Dossier ist deshalb zunächst begründet darzulegen, welches Ausmaß der Zusatznutzen des Arzneimittels hat. Unter Berücksichtigung des Ausmaßes des Zusatznutzens sind Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, zu benennen.

Die Vorlage für das Dossier des pU zur Nutzenbewertung enthält für Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden einen separaten Abschnitt zur Angabe der Patientengruppen mit therapeutischem Zusatznutzen (einschließlich der begründenden Nachweise). Die Dossievorlage weist auf die Möglichkeit hin, weitere Abschnitte von Modul 4 bei Bedarf zu bearbeiten. Von dieser Möglichkeit hat der pU im Dossier für Pirfenidon keinen Gebrauch gemacht. Die Nutzung der Abschnitte zur Darstellung der Methodik der Bewertung, zum Ergebnis der Informationsbeschaffung sowie zur Begründung der Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte hätte die Transparenz des Dossiers des pU erhöht. Darüber hinaus hätte eine weitere Strukturierung des Abschnitts 4.4.4 eine übersichtlichere Präsentation der Daten zur Charakterisierung der eingeschlossenen Studien und der Ergebnisse zu den Endpunkten ermöglicht.

Die Darstellung der Studienergebnisse im Dossier des pU folgt nicht durchgängig den Standards der evidenzbasierten Medizin. So werden im Abschnitt 4.4.4 des Dossiers z. B. nicht für alle Endpunkte die Anzahl der Patienten in der Auswertung sowie die Effektschätzer mit den zugehörigen Streuungsmaßen präsentiert. Wenn nötig hat das Institut auf entsprechende Angaben aus den Studienberichten der eingeschlossenen Studien in Modul 5 des Dossiers zurückgegriffen bzw. eigene Berechnungen durchgeführt. Auf Unterlagen aus Modul 5 wurde auch zurückgegriffen, um Angaben zur Studienmethodik zu ergänzen.

Die folgende Kommentierung des Dossiers des pU orientiert sich in ihrer Struktur an den inhaltlich zu bearbeitenden Themen zur Methodik der Nutzenbewertung und an den Ergebnissen, die der pU im Dossier präsentiert.

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung befinden sich in Abschnitt 4.4.4 des Dossiers.

Der pU beschreibt als Fragestellung der Nutzenbewertung die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Pirfenidon im Vergleich zu einer Placebothherapie bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer IPF. Da die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Bewertung von Pirfenidon nicht Placebo, sondern *best supportive care* ist (siehe Abschnitt 2.7.1), muss die Fragestellung anders formuliert werden. Der pU macht keine Angaben zur Art der Endpunkte und zu den Studientypen, die in die Bewertung eingehen sollen.

Einschlusskriterien für Studien zur Nutzenbewertung formuliert der pU im Dossier nicht.

Insgesamt ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Die Nutzenbewertung wurde unter der in Abschnitt 2.2 beschriebenen Fragestellung bearbeitet.
- Die Kriterien für den Studieneinschluss berücksichtigen die in Abschnitt 2.2 beschriebene Fragestellung (Patientenpopulation: Patienten mit leichter bis mittelschwerer IPF, Intervention: Pirfenidon, Vergleichstherapie: *best supportive care*, Endpunkt: patientenrelevante Endpunkte, Studientyp: RCT).

2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Der pU macht keine Angaben zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise wurden vom Institut die Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dabei wurde die in der Dossievorlage beschriebene Methodik eingesetzt.
- Sofern die vorliegenden Studien dazu geeignet waren, wurden die Einzelergebnisse –wenn nötig und nicht bereits vom pU in adäquater Weise durchgeführt – mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst. Dabei wurde die in der Dossievorlage beschriebene Methodik eingesetzt.

2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung wird nachfolgend in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung

Vom pU wurden in Abschnitt 4.4.4 des Dossiers, in dem das Ausmaß des Zusatznutzens beschrieben wird, keine Angaben zur Informationsbeschaffung eingereicht. Da aber im Modul 3 eine umfassende Recherche dargestellt wurde, die auch die Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel beinhaltet, wurde die dort beschriebene Informationsbeschaffung für die Überprüfung des Studienpools herangezogen.

Die Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung stützt sich daher auf die Überprüfung der Recherchen nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Modul 3. Auch wenn in Modul 3 lediglich eine Erläuterung des Vorgehens zur Identifikation der genannten Quellen gefordert ist und keine detaillierten Vorgaben darin enthalten sind, wurde die dort vom pU dokumentierte Informationsbeschaffung entsprechend den Vorgaben in Modul 4 bewertet.

Zur Identifizierung von relevanten Studien ist in Modul 3 eine Suche in Studienregistern vorgelegt worden. Bei der Dokumentation der Recherche im Studienregister clinicaltrials.gov ergaben sich leichte Inkonsistenzen bei der Trefferzahl. Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde am 05.10.2011 seitens des Instituts eine Suche in den Studienregistern clinicaltrials.gov, [ICTRP Search Portal](http://ICTRP.org) und clinicalstudyresults.org durchgeführt. Dabei wurden keine zusätzlichen relevanten Studien zu Pirfenidon identifiziert.

Bei der Suche in bibliografischen Datenbanken stützt sich der pU bei der Informationsbeschaffung auf das Review Spagnolo 2010 [5]. Die letzte systematische Literaturrecherche dieses Reviews wurde im März 2010 durchgeführt. Aufbauend darauf führt der pU eine eigene bibliografische Update-Recherche durch, die sich auf den Zeitraum ab dem Jahr 2010 beschränkt.

In dem Review Spagnolo 2010 wird in mehreren Quellen umfassend nach nichtsteroidalen Wirkstoffen bei idiopathischer pulmonaler Fibrose gesucht. Die systematische Literaturrecherche nach RCT zu Pirfenidon wurde jedoch ausschließlich in der Datenbank PubMed durchgeführt. Es ist zudem unklar, ob die Strategie der Suche zu Pirfenidon grundsätzlich in der Lage gewesen ist, relevante Studien zu finden. Der Indikationssuchblock dieser Strategie wurde ausschließlich auf die Suchzeile „Idiopathic Pulmonary Fibrosis[All Fields]“ begrenzt, obwohl in Spagnolo 2010 alle anderen Suchstrategien mit einem weitaus

sensitiveren Indikationssuchblock recherchiert wurden. Es ist daher fraglich, ob die Erkrankung durch diese Suchzeile in ausreichender Sensitivität abgebildet wird.

Bei der Updaterecherche des pU wird aufbauend ab 2010 zwar in mehreren Datenbanken gesucht (S. 42 in Modul 3). Allerdings schränkt die letzte Zeile (106) die Recherche auf Treffer der Datenbank Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials) ein, und auch nur für diese 5 Treffer wurde das Sichtungsergebnis dokumentiert. Die weitere Suchsyntax (Zeile 96 bis 104) ist nicht nachvollziehbar und es ist daher anzunehmen, dass das Rechercheergebnis der anderen durchsuchten Datenbanken nicht berücksichtigt wurde.

Obwohl auch für die Informationsbeschaffung in Modul 3 nicht gefordert, sei der Vollständigkeit halber darauf hingewiesen, dass für die bibliografische Literaturrecherche die entsprechenden RIS-Dateien sowie Angaben zur Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis fehlen.

Aufgrund dieser Mängel der bibliografischen Literaturrecherche konnte die Vollständigkeit des Studienpools nicht sicher angenommen werden. Zur Überprüfung wurde mittels der Kombination verschiedener Suchtechniken (präzise Boolesche Suche in PubMed, Suche im Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials) sowie „related citations“-Funktion in PubMed) die Vollständigkeit der Suche am 13.10.2011 überprüft und ein Abgleich mit dem vom pU angegebenen Studienpool vorgenommen.

Das Ergebnis dieser Überprüfung ergab keine Abweichungen vom im Dossier des pU dargestellten Studienpool und somit keine weiteren Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

2.7.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Abschnitt 4.4.4 des Dossiers.

Der pU präsentiert primär Daten aus 3 randomisierten kontrollierten doppelblinden Phase-III-Studien (Studien SP3, PIPF-004 und PIPF-006). Die Studie SP3 wurde in Japan durchgeführt, die Studien PIPF-004 und PIPF-006 rekrutierten hauptsächlich Patienten in den USA und in Europa.

Darüber hinaus legt der pU zu einzelnen Endpunkten (Vitalkapazität, Sauerstoffsättigung im 6-Minuten-Gehstrecken-Test) Daten aus einer randomisierten kontrollierten doppelblinden Phase-II-Studie vor (Studie SP2, Durchführung in Japan). Aus 2 offenen unkontrollierten Verlängerungsstudien, in die Patienten im Anschluss an RCT eingeschlossen wurden (Studien PIPF-002 und PIPF-012), beschreibt der pU die Patientendisposition einschließlich der Abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse. Der pU begründet diese Zusammenstellung von Daten nicht.

Ausgehend von seiner Festlegung auf Placebo als zweckmäßige Vergleichstherapie hat der pU placebo-kontrollierte Studien in die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens

eingeschlossen. Wie in Abschnitt 2.7.1 beschrieben folgt das Institut dieser Abweichung des pU von der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (*best supportive care*) nicht. Die Bewertung des Zusatznutzens von Pirfenidon wird deshalb im Vergleich zu *best supportive care* vorgenommen.

Die verfügbaren randomisierten kontrollierten Studien wurden daraufhin geprüft, ob in der Vergleichsgruppe *best supportive care* eingesetzt wurde. Dabei wurde neben der randomisiert zugewiesenen Behandlung auch die erlaubte Begleitmedikation bzw. weitere nichtmedikamentöse Behandlungen berücksichtigt. Die folgende Tabelle fasst die relevante Test- und Begleitbehandlung in den vom pU berücksichtigten randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Tabelle 13: Test- und Begleitbehandlung in den vom pU vorgelegten randomisierten kontrollierten Studien

Studie	Randomisiert zuge-wiesene Medikation	Begleitbehandlung (in allen Behandlungsgruppen)
SP2	- Pirfenidon 1800 mg/Tag - Placebo	Medikamente, von denen angenommen wurde, dass sie einen Einfluss auf die Ergebnisse zur Wirksamkeit haben, waren nicht erlaubt: - Immunsuppressiva: Azathioprin, Cyclophosphamide, d-Penicillamin, Methotrexat, Cyclosporin, Tacrolimus usw. - Colchicin, Erythromycin, Interferon, Acetylcystein Patienten konnten bei Studieneinschluss ≤ 10 mg/Tag Prednisolon Äquivalent erhalten. Bedeutende Änderungen dieser Dosierung im Lauf der Studie wurden vermieden. Eine andere als die oben genannte nicht erlaubte Begleitmedikation konnte gegeben werden.
SP3	- Pirfenidon 1800 mg/Tag - Pirfenidon 1200 mg/Tag - Placebo	Folgende Medikamente waren nicht erlaubt: - Immunsuppressiva (Azathioprin, Cyclophosphamid, d-Penicillamin, Methotrexat, Cyclosporin, Tacrolimus usw.), Interferon - Medikamente, die das Risiko für eine QT-Verlängerung erhöhen (bestimmte Antiarrhythmika, Antidepressiva, Antibiotika, Antipsychotika, Chemotherapeutika, Medikamente für kardiovaskuläre oder gastrointestinale Erkrankungen, Anästhetika) Patienten konnten bei Studieneinschluss ≤ 10 mg/Tag Prednisolon Äquivalent erhalten. Bei diesen Patienten konnte diese Dosierung beibehalten werden. Patienten, die bei Studieneinschluss keine Steroide erhielten, sollten auch in der Studie keine Steroide erhalten.
PIPF-004	- Pirfenidon 2403 mg/Tag - Pirfenidon 1197 mg/Tag - Placebo	<u>Medikamentöse Begleitbehandlung</u> Medikamente, die für das Wohlergehen der Patienten notwendig waren, konnten gemäß Entscheidung der Prüfarzte eingesetzt werden. Zur Behandlung der IPF waren folgende Therapien erlaubt: - Stoßtherapie mit Steroiden für akute respiratorische Dekompensation - Azathioprine oder Cyclophosphamid mit oder ohne Kortikosteroide bei IPF-Exazerbationen - Kortikosteroid, Azathioprin, Cyclophosphamid oder N-Acetylcystein bei definierter Progression der IPF ^a <u>Nichtmedikamentöse Begleitbehandlung</u> - Sauerstoffgabe (optional) - Lungentransplantation (optional) ^b
PIPF-006	- Pirfenidon 2403 mg/Tag - Placebo	wie PIPF-004

a: Medikation zur Behandlung einer definierten Progression der IPF sollte laut Studienprotokoll nicht vor Woche 72 eingesetzt werden. Einsatz von nicht protokollgemäßer Medikation sollte dokumentiert werden. Der Einsatz wurde als Protokollverletzung eingestuft.

b: Eine geplante Lungentransplantation zu Studienbeginn war Ausschlusskriterium, bei eingeschlossenen Patienten konnte aber im Lauf der Studie eine Lungentransplantation vorgenommen werden. Diese Patienten sollten mit der Lungentransplantation die Behandlung abbrechen, ihr Vitalstatus wurde aber bis zum Studienende erhoben.

IPF: idiopathische pulmonale Fibrose

In den Studien SP2 und SP3 war die Medikation zur Behandlung der IPF stark eingeschränkt, insbesondere bestanden auch weitgehende Restriktionen für den Einsatz von Prednisolon (bei

Exazerbationen). Die Vergleichstherapie in diesen Studien kann daher nicht als *best supportive care* eingestuft werden.

In den Studien PIPF-004 und PIPF-006 konnten Arzneimittel, die für das Wohlergehen der Patienten notwendig waren, eingesetzt werden. Insbesondere waren auch Arzneimittel zur Behandlung einer Verschlechterung der IPF erlaubt. Außerdem konnten die Patienten in den Studien eine zusätzliche Sauerstofftherapie bzw. ggf. eine Lungentransplantation erhalten. Nach Einschätzung des Instituts können diese Therapieoptionen als hinreichend umfangreich und an die Bedürfnisse des Patienten anpassbar angesehen werden, um als *best supportive care* zu gelten.

Sowohl die Patienten in den Pirfenidongruppen als auch die in den Placebogruppen haben die als *best supportive care* eingestufte Begleitbehandlung erhalten. Die Studien vergleichen also die Gabe von Pirfenidon zusätzlich zu *best supportive care* mit *best supportive care* allein. Um diesen Vergleich im Bericht eindeutig zu bezeichnen, werden die Behandlungsarme wie folgt benannt: Pirfenidon/BSC und Placebo/BSC.

In der Studie PIPF-004 wurde Pirfenidon in 2 verschiedenen Dosierungen eingesetzt. Die Dosis von 2403 mg/Tag entspricht der zugelassenen Dosierung, die Dosis von 1197 mg/Tag liegt darunter. Der pU präsentiert im Dossier primär Ergebnisse zur zugelassenen Dosierung. Das Institut stimmt mit dem pU überein, dass die Nutzenbewertung auf Basis der zugelassenen Dosierung vorgenommen werden sollte, und berücksichtigt aus der Studie PIPF-004 ausschließlich den Pirfenidon/BSC-Arm mit 2403 mg/Tag.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Die Studien SP2 und SP3 werden für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Pirfenidon im Vergleich zu *best supportive care* nicht herangezogen, weil die Patienten in diesen Studien keine *best supportive care* erhalten.
- Die Studien PIPF-004 und PIPF-006 werden für die Nutzenbewertung berücksichtigt. Für die Studie PIPF-004 wird dabei der Pirfenidonarm mit der nicht zugelassenen Dosierung von 1197 mg/Tag nicht berücksichtigt.

2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

2.7.2.4.1 Studiendesign und Population

Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien befinden sich in Abschnitt 4.4.4 des Dossiers.

Der pU macht in verschiedenen Unterabschnitten von Abschnitt 4.4.4 des Dossiers Angaben zum Studiendesign und zu den Charakteristika der eingeschlossenen Patientenpopulationen (z. B. in den Tabellen 4-23, 4-42 und 4-43 des Dossiers und im begleitenden Text). Eine

Zusammenfassung dieser Information in einem entsprechend benannten Unterabschnitt hätte die Transparenz der Darstellung verbessert. Insbesondere macht der pU auch nicht von der Möglichkeit Gebrauch, die Studienplanung in Anhang 4-F des Dossiers vollständig zu beschreiben.

Mit der im Dossier beschriebenen Diagnostik zu Beginn der Studien wurde angestrebt, ausschließlich Patienten mit der gesicherten Diagnose IPF einzuschließen. Darüber hinaus wurden in den Einschlusskriterien der Studien minimal zu erreichende Werte für Lungenfunktionsparameter angegeben. Der pU beschreibt im Dossier zwar Werte für Lungenfunktionsparameter zu Studienbeginn, macht aber keine expliziten Angaben zum Schweregrad der Erkrankung der Studienpopulationen. Eine Beschreibung des Schweregrads der Erkrankung ist nach Aussage aktueller Leitlinien auch nicht eindeutig möglich [6]. Auf Basis der Patientencharakteristika werden die Studienpopulationen in den Studien PIPF-004 und PIPF-006 von den Zulassungsbehörden als Patienten mit leichter bis mittelschwerer IPF eingestuft [7]. Dies entspricht dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Pirfenidon.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Die Ergebnisse der Nutzenbewertung sind für Patienten mit leichter bis mittelschwerer IPF gültig (zugelassenes Anwendungsgebiet von Pirfenidon).

2.7.2.4.2 Verzerrungspotenzial

Der pU hat im Dossier keine Angaben zum Verzerrungspotenzial gemacht.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Für die Beschreibung der Aussagekraft der Nachweise wurde die Bewertung des Verzerrungspotenzials durch das Institut herangezogen (siehe Abschnitte 2.3.2 und 2.4).
- Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für beide Studien als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene wurde das Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte mit einer Ausnahme in beiden Studien ebenfalls als niedrig eingestuft. Es wurden keine weiteren endpunktspezifischen Aspekte identifiziert, die die Aussagekraft dieser Ergebnisse abschwächen. Die Aussagekraft der Nachweise kann für diese Endpunkte deshalb als hoch eingestuft werden. Bei der Ausnahme handelt es sich um die Responderanalyse der 6-Minuten-Gehstrecke. Wegen der post-hoc-Definition des Responsekriteriums wurde das Verzerrungspotenzial dieser Responderanalyse als hoch eingeschätzt.

2.7.2.4.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zu Studienergebnissen befinden sich in Abschnitt 4.4.4 des Dossiers.

Generelle Anmerkung zur Methodik der Informationssynthese im Dossier

Der pU präsentiert zur Zusammenfassung der Studien PIPF-004 und PIPF-006 in der Regel gepoolte Analysen auf Basis individueller Patientendaten, ohne die Randomisierung innerhalb der Studien angemessen zu berücksichtigen (z. B. durch Stratifizierung). Der pU begründet die gewählte Methodik nicht. Aus Sicht des Instituts ist eine Meta-Analyse für eine Beurteilung der Studienergebnisse besser geeignet, weil sie im Gegensatz zu einer über die Studienarme gepoolten Analyse individueller Patientendaten die Untersuchung einer ggf. vorliegenden Heterogenität der Ergebnisse der Einzelstudien ermöglicht. Um die potenzielle Heterogenität der Einzelstudienergebnisse zu prüfen, hat das Institut Meta-Analysen durchgeführt (siehe auch Abschnitt 2.7.2.2).

Endpunkte für die Nutzenbewertung

Der pU macht im Dossier keine generellen methodischen Angaben zur Auswahl der Endpunkte für die Nutzenbewertung. Die Endpunkte und Analysen, die im Dossier präsentiert werden, wurden bezüglich der Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität überprüft. Die Ergebnisse der Prüfung werden im Folgenden dargestellt. Dabei wird jeweils beschrieben, ob ein Endpunkt in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde oder nicht. Ggf. werden die vom pU präsentierten Analysen diskutiert.

Parameter der Lungenfunktion als Surrogat für Dyspnoe

Der pU unterstreicht die Relevanz des Symptoms Luftnot oder Dyspnoe und beschreibt Parameter der Lungenfunktion, insbesondere die forcierte Vitalkapazität (FVC), als Surrogate für die Dyspnoe. Da der pU keine Studien zur Validierung der FVC als Surrogat für das Symptom Dyspnoe vorlegt, kann dieser Endpunkt nicht berücksichtigt werden (für einen Kommentar zur Surrogatvalidierung siehe Abschnitt 2.7.2.9.4).

Dyspnoe (direkte Erhebung)

In den beiden Studien, die in die vorliegende Nutzenbewertung eingegangen sind, wurde die Ausprägung des Symptoms Dyspnoe direkt über eine Befragung der Patienten erfasst. Dabei wurde der UCDS Shortness of Breath Questionnaire eingesetzt, um die Luftnot, die die Patienten bei verschiedenen Aktivitäten erleben, sowie die Limitationen, die sie dadurch in ihrem täglichen Leben erfahren, zu erheben. Der Fragebogen ist validiert für die Anwendung bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Lungenerkrankung. Der pU hat die Ergebnisse des UCDS Shortness of Breath Questionnaire bei seiner Beschreibung zum Ausmaß des Zusatznutzens nicht berücksichtigt. Dieser Endpunkt fließt aufgrund seiner unmittelbaren Patientenrelevanz dennoch in die vorliegende Nutzenbewertung ein. Die Angaben zu diesem Endpunkt wurden aus den Studienberichten in Modul 5 extrahiert.

Verschlechterung der IPF

Die Verschlechterung der IPF wurde durch einen in den Studien PIPF-004 und PIPF-006 präspezifizierten kombinierten Endpunkt aus der Zeit bis zum Auftreten der folgenden Komponenten charakterisiert:

- akute IPF-Exazerbation
- IPF-bedingter Tod
- Lungentransplantation
- Krankenhauseinweisung aufgrund einer Atemwegserkrankung

Für die Komponenten akute IPF-Exazerbation, Lungentransplantation und Krankenhauseinweisung aufgrund einer Atemwegserkrankung gingen alle Ereignisse während der Studiendauer bzw. bis zum letzten Kontakt mit dem Patienten oder bis zu einer Lungentransplantation in die Analyse ein. Da die Patienten in den Studien auch nach dem Abbruch der Behandlung weiterbeobachtet wurden, bis die Studie abgeschlossen war, konnten so auch Ereignisse nach Abbruch der Behandlung berücksichtigt werden.

Die IPF-bedingten Todesfälle in der Studie wurden jedoch nicht vollständig berücksichtigt. Todesfälle, die mehr als 28 Tage nach einem Abbruch der Behandlung auftraten, wurden nicht in die Analyse einbezogen. Eine Begründung für dieses Vorgehen legt der pU nicht vor. Auch für die Komponente IPF-bedingte Todesfälle wäre die Berücksichtigung aller Ereignisse in der Studie sinnvoll (für eine Diskussion der Auswertungsstrategien IPF-bedingter Todesfälle siehe unten). Wegen der unbegründeten Einschränkung der Betrachtung IPF-bedingter Todesfälle wird der Endpunkt in der Bewertung nicht berücksichtigt. Unabhängig davon ergab die Analyse der Verschlechterung der IPF keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Pirfenidon/BSC und Placebo/BSC.

Gesamtüberleben (Overall survival)

Der Endpunkt Gesamtüberleben wird in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Der pU legt für diesen Endpunkt verschiedene Auswertungen vor. Eine Analyse umfasst alle Todesfälle in der Studie, also solche unter Behandlung und solche, die nach Abbruch der Behandlung in der Nachbeobachtungszeit bis zum Studienende dokumentiert wurden. Die Nachbeobachtung der Patienten nach Abbruch der Behandlung mit Pirfenidon/BSC bzw. Placebo/BSC entsprach der Planung der Studie. Die Auswertung aller Todesfälle einschließlich der Todesfälle in der Nachbeobachtungszeit war die für beide Studien geplante Auswertung für den Endpunkt Gesamtüberleben.

Eine weitere vom pU im Dossier vorgelegte Auswertung berücksichtigt ausschließlich Todesfälle, die während der Behandlung mit Pirfenidon/BSC oder Placebo/BSC oder innerhalb von 28 Tagen nach Beendigung der Behandlung aufgetreten sind („Todesfälle unter Behandlung“). Diese Analyse wurde in den Einzelstudien im Rahmen der Auswertung der unerwünschten Ereignisse durchgeführt und stellt nicht die für die Einschätzung der

Wirksamkeit (des Nutzens) präspezifizierte Analyse zum Überleben dar. Der pU begründet weder die Darstellung der zusätzlichen Auswertung noch den Zeitpunkt für die Zensierung bei 28 Tagen nach der letzten Studienmedikationseinnahme.

Aus Sicht des Instituts ist die Auswertung, die alle Todesfälle in der Studie umfasst von höherer Relevanz, weil sie 1) in den Einzelstudien die präspezifizierte Analyse für den Endpunkt Gesamtüberleben ist und 2) die Todesfälle in der Nachbeobachtungszeit in dieser Indikation, in der die Patienten nach der Diagnose eine geringe Lebenserwartung haben, für die Bewertung relevant sind. Aus diesem Grund geht die Auswertung aller Todesfälle für den Endpunkt Gesamtüberleben in die Nutzenbewertung ein.

IPF-bedingte Todesfälle

Zusätzlich zur Analyse der Todesfälle aus jedwedem Grund (Gesamtüberleben) präsentiert der pU eine Analyse der IPF-bedingten Todesfälle. In dieser Analyse werden Todesfälle zusammengefasst, die nach einer Einschätzung der behandelnden Ärzte in den Studien auf die IPF zurückzuführen waren (diese Einschätzung wurde verblindet vorgenommen). Diese Auswertung war ursprünglich Teil der Analyse unerwünschter Ereignisse in den Einzelstudien. In den Studienberichten zu den Studien PIPF-004 und PIPF-006 werden für die IPF-bedingten Todesfälle jeweils 2 Analysen vorgelegt: 1) die Analyse aller IPF-bedingten Todesfälle in der Studie und 2) die Analyse IPF-bedingter Todesfälle unter Behandlung. Auch für die IPF-bedingten Todesfälle ist primär die Analyse aller Todesfälle in der Studie sinnvoll.

Die folgende Tabelle zeigt die Ergebnisse zu IPF-bedingten Todesfällen als Basis für eine Diskussion der Daten. Die Meta-Analysen zu IPF-bedingten Todesfällen befinden sich in Anhang A. Die Meta-Analysen waren homogen.

Tabelle 14: Pirfenidon/BSC vs. Placebo/BSC – Ergebnisse zu IPF-bedingten Todesfällen

	Pirfenidon/BSC		Placebo/BSC		Pirfenidon/BSC vs. Placebo/BSC	
	Gesamt N	Patienten mit Ereignissen n (%)	Gesamt N	Patienten mit Ereignissen n (%)	Relatives Risiko ^a [95 %-KI]	p-Wert ^a
Alle IPF-bedingten Todesfälle in der Studie ^b						
PIPF-004	174	8 (4,6)	174	15 (8,6)	0,53 [0,23; 1,23]	
PIPF-006	171	14 (8,2)	173	15 (8,7)	0,94 [0,47; 1,90]	
Gesamt ^a	345	22 (6,4)	347	30 (8,6)	0,74 [0,43; 1,29]	0,294
IPF-bedingte Todesfälle unter Behandlung ^c						
PIPF-004	174	5 (2,9)	174	11 (6,3)	0,45 [0,16; 1,28]	
PIPF-006	171	7 (4,1)	173	14 (8,1)	0,51 [0,21; 1,22]	
Gesamt ^a	345	12 (3,5)	347	25 (7,2)	0,48 [0,25; 0,95]	0,034
a: Berechnungen des Instituts, relatives Risiko und p-Wert aus einer Meta-Analyse (siehe Anhang A)						
b: Alle Todesfälle: alle Todesfälle in der Studie, also solche unter Behandlung und solche, die nach Abbruch der Behandlung in der Nachbeobachtungszeit bis zum Studienende dokumentiert wurden						
c: Todesfälle unter Behandlung: Todesfälle, die während der Behandlung mit Pirfenidon/BSC oder Placebo/BSC oder innerhalb von 28 Tagen nach Beendigung der Behandlung aufgetreten sind						
BSC: <i>best supportive care</i> ; KI: Konfidenzintervall; N: Zahl der Patienten in der Auswertung; n: Zahl der Patienten mit Ereignis						

Die Auswertung aller IPF-bedingten Todesfälle ergibt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen; im Gegensatz dazu zeigt die Auswertung der IPF-bedingten Todesfälle unter Behandlung (d. h. während der Behandlung mit Pirfenidon/BSC oder Placebo/BSC oder innerhalb von 28 Tagen nach Beendigung der Behandlung) einen statistisch signifikanten Vorteil für Pirfenidon/BSC. Im Dossier legt der pU für die IPF-bedingten Todesfälle ausschließlich eine Analyse der Todesfälle unter Behandlung vor. Die isolierte Betrachtung dieser Analyse ist nicht sinnvoll.

Im Fall eines statistisch signifikanten Effekts bezüglich der Gesamtmortalität wäre die Analyse aller IPF-bedingten Todesfälle geeignet, einzuschätzen, ob eine Veränderung der Gesamtmortalität durch eine Veränderung IPF-bedingter Todesfälle bedingt ist. Da kein statistisch signifikanter Effekt bezüglich der Gesamtmortalität vorliegt, wurde der Endpunkt IPF-bedingte Todesfälle in der Nutzenbewertung in Abschnitt 2.4 nicht separat berichtet. Unabhängig davon hat auch die Analyse aller IPF-bedingten Todesfälle keinen Vorteil für Pirfenidon ergeben.

Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben wird im Dossier als kombinierter Endpunkt aus der Zeit bis zu einer definierten Abnahme der FVC, der Zeit bis zu einer definierten Abnahme der

Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität (DLco) oder dem Tod (jeglicher Ursache) definiert. Der pU setzt den Endpunkt als Surrogat für die Gesamtsterblichkeit ein. Der pU beschreibt selbst, dass der Endpunkt für das Indikationsgebiet IPF nicht validiert ist (für einen Kommentar zur Validierung von Surrogaten siehe Abschnitt 2.7.2.9.4). Als nicht validiertes Surrogat geht das progressionsfreie Überleben nicht in die Nutzenbewertung ein.

6-Minuten-Gehstrecken-Test

Das Institut folgt dem pU in der Einschätzung, dass der 6-Minuten-Gehstrecken-Test ein Maß für die Belastbarkeit der Patienten darstellt und im Zusammenhang mit der Ausübung von Aktivitäten des täglichen Lebens steht. Der pU beschreibt die Änderung der 6-Minuten-Gehstrecke darüber hinaus als Prädiktor für eine spätere Mortalität, benennt und validiert die Gehstrecke aber nicht als Surrogat für die Mortalität. Dementsprechend bewertet das Institut die Gehstrecke auch nicht als Surrogat für die Mortalität.

Der pU beschreibt im Dossier die mittlere Änderung der 6-Minuten-Gehstrecke (präspezifizierte Analyse in den Einzelstudien) sowie eine Responderanalyse (post-hoc-Analyse).

Der pU stellt im Dossier auf Basis einer gepoolten Analyse individueller Patientendaten aus den Studien PIPF-004 und PIPF-006 eine statistisch signifikante Mittelwertdifferenz zwischen den Behandlungsgruppen von 24 Metern dar, ohne ein Streuungsmaß anzugeben. Der pU setzt diese Mittelwertdifferenz in Relation zu Daten aus der Literatur, die einen Zusammenhang zwischen Gehstrecke und Mortalität beschreiben [8], ohne jedoch eine explizite Einschätzung der Relevanz des Schätzers für den Gruppenunterschied abzugeben. Eine Meta-Analyse der mittleren Änderung der Gehstrecke in den Studien PIPF-004 und PIPF-006 ergab eine Mittelwertdifferenz von 24 Metern ([95 %-KI: 4; 43]), siehe Tabelle 9 in Abschnitt 2.7.2.4.3). Die Relevanz des Gruppenunterschieds kann nicht beurteilt werden.

Im Anschluss berichtet der pU im Dossier die Ergebnisse einer post hoc definierten Responderanalyse, mit der er nach eigener Aussage „klinisch relevante Veränderungen“ berücksichtigen möchte. Für die Auswahl der Responsekriteriums diskutiert der pU Angaben aus verschiedenen Publikationen [8-10]. In den vom pU angegebenen Publikationen Swigris 2011 [9] und Holland und Hill 2008 [10] wurden die angegebenen minimalen klinisch relevanten Änderungen vom Institut nicht gefunden. Die Arbeit du Bois 2011 [8] ermittelt die minimale klinisch relevante Änderungen der 6-Minuten-Gehstrecke auf Patientenebene (MCID) bei der IPF unter Verwendung der Daten einer Interventionsstudie zum Vergleich von Interferon gamma-1b mit Placebo. Die Autoren verwenden verschiedene distributions- und ankerbasierte Verfahren, um sich einer MCID zu nähern, und geben als Resultat für die MCID eine Spanne von 24 bis 45 Metern an (jeweils als Verschlechterung der Gehstrecke). Der pU wählt als Responsekriterium für seine Analyse eine Verschlechterung der Gehstrecke um ≥ 50 Meter. Dieser Wert liegt oberhalb der empirisch ermittelten Spanne. Grundsätzlich erscheint das Responsekriterium geeignet. Die Festlegung des Responsekriteriums post hoc stellt aufgrund einer möglicherweise ergebnisgesteuerten Auswahl des Kriteriums ein

Verzerrungspotenzial dar. Dadurch entsteht eine Unsicherheit, die zu einer Herabstufung der Ergebnissicherheit der Responderanalyse führt. Aus der Meta-Analyse der Responderanalysen wird deshalb kein Beleg, sondern ein Hinweis abgeleitet.

In der Responderanalyse wird der Anteil der Patienten, bei denen sich die 6-Minuten-Gehstrecke zwischen Beginn und Woche 72 der Studie um ≥ 50 Meter verschlechterte, berechnet. Je kleiner der Anteil dieser Patienten, desto geringer die Abnahme der Belastbarkeit in der Population. Das Institut hat für die Nutzenbewertung sowohl die Mittelwertanalyse als auch die Responderanalyse berücksichtigt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in den eingeschlossenen Studien mit einem für Atemwegserkrankungen spezifischen Fragebogen (dem SGRQ) und mit einem generischen Fragebogen (dem WHO QoL Questionnaire) erhoben. Die Fragebögen sind validiert, die Ergebnisse werden deshalb in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Die Auswertung der Daten zum SGRQ und zum WHO QoL Questionnaire zeigte keine statistisch signifikanten Effekte von Pirfenidon/BSC im Vergleich zu Placebo/BSC. Der pU bezeichnet die Fragebögen als generell wenig sensitiv. Er verweist auf eine IPF-spezifische Version des SGRQ (SGRQ-I), die nach Angaben der Fragebogenentwickler zum Ziel habe, auch die spezifischen Komorbiditäten der Patienten mit IPF zu erfassen [11]. Bei der Entwicklung dieses Fragebogens wurde die Zahl der Fragebogenitems im Vergleich zum SGRQ verringert.

Der pU hat unter Verwendung der Spezifikationen für den SGRQ-I eine post-hoc-Analyse der SGRQ-Daten der Studien PIPF-004 und PIPF-006 durchgeführt. Er präsentiert im Dossier neben einer Mittelwertanalyse eine kategoriale Auswertung (Responderanalyse). Grundsätzlich ist aus Sicht des Instituts eine Responderanalyse geeignet, interpretierbare Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu liefern. Voraussetzung dafür ist die Verwendung eines validierten bzw. etablierten Responsekriteriums. Der pU greift auf das für den SGRQ etablierte Responsekriterium von 4 Punkten als „minimal important difference“ zurück. Der pU beschreibt nicht, ob dieses Responsekriterium auch für den modifizierten SGRQ-I gültig ist. In der im Dossier präsentierten Analyse wird dieses Responsekriterium darüber hinaus mit dem Ereignis Tod kombiniert. Der pU legt also eine Analyse der Anzahl der Patienten, für die eine Verschlechterung von ≥ 4 Punkten auf dem SGRQ-I oder der Tod dokumentiert wurde, vor. Die Kombination von SGRQ-Verschlechterung und Tod wird nicht begründet. Aus Sicht des Instituts ist diese Analyse für die Beschreibung des Effekts von Pirfenidon auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht geeignet. Die Analyse geht deshalb nicht in die Nutzenbewertung ein. Es wird vielmehr die ursprünglich in den Studien geplante Analyse des SGRQ berücksichtigt.

Ergänzende Sauerstoffzufuhr

Der Endpunkt Zeit bis zur zusätzlichen Sauerstofftherapie wird in der Nutzenbewertung als Maß für das Fortschreiten der Erkrankung berücksichtigt.

Vermeidung einer Organtransplantation

In den eingeschlossenen Studien wurden die Fälle von Lungentransplantation dokumentiert. Der pU argumentiert, dass wegen der relativen Kontraindikation zur Organtransplantation in der Population der Patienten mit IPF und der geringen Chance auf eine Transplantation bezüglich dieses Endpunkts kein statistisch signifikanter Effekt zu erwarten war. Das Institut schließt sich der Einschätzung des pU zur Eignung des Endpunkts an. Der Anteil der Patienten mit einer Organtransplantation ist nicht geeignet, einen Effekt von Pirfenidon zu beschreiben, da aufgrund der geringen Verfügbarkeit nicht davon ausgegangen werden kann, dass die Transplantation bei den Patienten, die für eine Lungentransplantation infrage kamen, durchgeführt werden konnte. Der Anteil der Patienten mit einer Lungentransplantation wird deshalb in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Nebenwirkungen

Die Angaben aus dem Dossier zum Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen und mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen sowie zum Anteil der Patienten, die die Behandlung wegen unerwünschter Ereignisse abbrachen, fließen in die Nutzenbewertung ein. Außerdem wurden unerwünschte Ereignisse des Gastrointestinaltrakts sowie der Haut und des Unterhautzellgewebes betrachtet, da diese ebenfalls vom pU im Dossier adressiert wurden und in der Fachinformation als sehr häufige unerwünschte Reaktionen beschrieben werden.

Der pU macht im Abschnitt des Dossiers zu Nebenwirkungen darüber hinaus Angaben zu atemwegsbedingten Krankenhauseinweisungen (u. a. Anteil von Patienten mit Krankenhauseinweisung, Dauer des Krankenhausaufenthalts) und leitet aus nicht statistisch signifikanten Unterschieden zwischen Pirfenidon/BSC und Placebo/BSC für diese Endpunkte eine Tendenz zur einer relevanten Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen ab. Der pU begründet nicht, warum er eine Vermeidung von Krankenhausaufhalten wegen der Grunderkrankung als Endpunkt zur Beschreibung von Nebenwirkungen von Pirfenidon für geeignet hält.

Das Institut hält atemwegsbedingte Krankenhauseinweisungen nicht für geeignet, Nebenwirkungen von Pirfenidon zu untersuchen, und berücksichtigt diesen Endpunkt für die Bewertung von Nebenwirkungen nicht.

Der pU präsentiert im Dossier weitere Daten zu unerwünschten Ereignissen, aus denen er Aussagen zum generellen Sicherheitsprofil von Pirfenidon ableitet. Der pU zieht keine Schlussfolgerungen zum möglichen Schaden einer Behandlung mit Pirfenidon im Vergleich zu *best supportive care*.

Subgruppenanalysen

Der pU legt im Dossier ausschließlich Subgruppenanalysen für den Endpunkt FVC vor. Da dieser Endpunkte wegen der fehlenden unmittelbaren Patientenrelevanz bzw. Surrogatvalidierung (siehe Abschnitt 2.7.2.9.4) nicht in die Nutzenbewertung eingeht, werden diese Subgruppenanalysen nicht berücksichtigt. Daten zu ggf. unterschiedlichen Effekten von Pirfenidon auf patientenrelevante Endpunkte in Patientensubgruppen liegen damit nicht vor.

Konsequenzen für die Nutzenbewertung

Es ergeben sich zusammenfassend folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Die Prüfung der im Dossier und in den Studienberichten zur Verfügung stehenden Endpunkte führte zum Einschluss folgender Endpunkte in die Nutzenbewertung:
 - Mortalität (Gesamtmortalität)
 - Morbidität
 - Dyspnoe (UCSD Shortness of Breath Questionnaire)
 - Belastbarkeit (6-Minuten-Gehstrecke)
 - Notwendigkeit der Versorgung mit Sauerstoff
 - Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SGRQ und WHO QoL)
 - Nebenwirkungen
 - Gesamtrate unerwünschter Ereignisse
 - Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse
 - Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zum Studienabbruch führen
 - Gesamtrate unerwünschter Ereignisse des Gastrointestinaltrakts
 - Gesamtrate unerwünschter Ereignisse der Haut und des Unterhautzellgewebes
- Da der pU keine Subgruppenanalysen für die oben genannten Endpunkte vorlegt, können die Effekte einer Behandlung mit der Kombination von Pirfenidon und *best supportive care* im Vergleich zu *best supportive care* allein ausschließlich in der Gesamtpopulation untersucht werden.

2.7.2.5 Ergebnisse aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Pirfenidon eingesetzt.

2.7.2.6 Ergebnisse aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Bewertung von Pirfenidon herangezogen.

2.7.2.7 Ergebnisse aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Der pU präsentiert Ergebnisse weiterer Untersuchungen (nicht vergleichende Studien) in Abschnitt 4.4.4 des Dossiers unter der Überschrift „e) Bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen“.

Im Dossier des pU wurden 2 unkontrollierte Verlängerungsstudien (PIPF-002 und PIPF-012) für die Beschreibung unerwünschter Ereignisse herangezogen. In diesen Studien wurden Patienten, die nach Beendigung einer RCT einer weiteren Behandlung mit Pirfenidon zustimmten, mit bis zu 3600 mg/Tag Pirfenidon behandelt. Im Dossier beschreibt der pU die Disposition der Patienten in den Verlängerungsstudien. In diesem Zusammenhang wird der Anteil der Patienten, die die Behandlung wegen unerwünschter Ereignisse abgebrochen haben, präsentiert. Aus diesen Daten leitet der pU ab, dass es während einer Behandlung mit Pirfenidon nicht zu einer Häufung unerwünschter Ereignisse komme.

Der Anteil der Patienten, die die Behandlung wegen unerwünschter Ereignisse abbrechen, lässt keine Aussage zur generellen Häufigkeit unerwünschter Ereignisse zu. Darüber hinaus erlauben unkontrollierte Studien in der Regel keine Aussage über kausal begründete Effekte einer Intervention.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Da der pU die Vorlage der unkontrollierten Studien im Dossier nicht begründet und auch nicht beschreibt, warum es unmöglich oder unangemessen sei, Studien höchster Evidenzstufe durchzuführen oder zu fordern (siehe Abschnitt 2.7.2.9.3) und weil der pU im Dossier Daten aus RCT vorlegt, wurden die Ergebnisse der unkontrollierten Studien für die Bewertung von Pirfenidon nicht berücksichtigt.

2.7.2.8 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Der pU macht im Dossier keine Angaben zur Aussagekraft der Nachweise für das Ausmaß des Zusatznutzens. Er beschreibt weder eine Methodik zur Beurteilung der Aussagekraft noch benennt er die Aussagekraft der einzelnen im Dossier vorgelegten Nachweise.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Die Aussagekraft der Nachweise wurde in der Dossierbewertung auf Basis der in der Dossievorlage beschriebenen Methoden bewertet. Die dabei festgestellte Aussagekraft

der Nachweise wurde zusammen mit den Ergebnissen zu den einzelnen Endpunkten in Abschnitt 2.4 der Dossierbewertung beschrieben.

2.7.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Ausmaß des Zusatznutzens sowie zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Abschnitt 4.4.4 des Dossiers.

Der pU beansprucht für Erwachsene mit leichter und mittelschwerer IPF einen beträchtlichen Zusatznutzen. Aus Sicht des pU ist dieser Zusatznutzen für alle Subgruppen von Patienten innerhalb dieser Population gültig.

Aus den vorangegangenen Kommentaren zum Dossier (hauptsächlich Abschnitte 2.7.1, 2.7.2.1 und 2.7.2.4) ergeben sich maßgebliche Konsequenzen für die Bewertung und Abweichungen in der Einschätzung des Zusatznutzens durch das Institut, die hier noch einmal zusammenfassend aufgeführt, jedoch nicht erneut begründet werden:

- Der pU weicht mit der von ihm gewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Placebo) von der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA (*best supportive care*) ab. Daraus ergeben sich in der Dossierbewertung eine vom Dossier des pU abweichende Fragestellung sowie ein abweichender Studienpool für die Bewertung.
- Nicht alle vom pU vorgeschlagenen Endpunkte gehen in die Bewertung ein.

Die anhand dieser Konsequenzen erzielte detaillierte Bewertung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Pirfenidon ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Bewertung von Pirfenidon vorgelegt.

2.7.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Bewertung von Pirfenidon herangezogen. Der pU legte jedoch für die Beantwortung von Teilfragestellungen Ergebnisse weiterer Untersuchungen (unkontrollierter Studien) vor (siehe Abschnitt 2.7.2.7).

Die Vorlage der unkontrollierten Studien wurde vom pU nicht begründet. Insbesondere hat der pU keine Gründe genannt, aus denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den betroffenen Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte kontrollierte Studien) durchzuführen oder zu fordern. Der pU legt im Dossier vielmehr selbst randomisierte kontrollierte Studien vor.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Die Daten aus weiteren Untersuchungen (unkontrollierten Studien) werden für die Nutzenbewertung nicht herangezogen.

2.7.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können. Der pU legt im Dossier vielmehr selbst Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten vor.

2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU präsentiert in Abschnitt 4.4.4 des Dossiers Ergebnisse zu Surrogatendpunkten und beschreibt, warum aus seiner Sicht aus diesen Endpunkten Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten abgeleitet werden können.

FVC als Surrogat des Symptoms Luftnot / Dyspnoe

Der pU beschreibt verschiedene Parameter der Lungenfunktion als Surrogate für das Symptom Luftnot oder Dyspnoe. Dabei hebt der pU insbesondere die forcierte Vitalkapazität FVC (engl. Forced Vital Capacity) hervor.

Damit ein Surrogatendpunkt in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden kann, ist in der Regel eine adäquate Validierung notwendig. Für die Validierung ist eine Korrelation zwischen Effekten einer Intervention auf das Surrogat und den patientenrelevanten Endpunkt, den das Surrogat ersetzen soll, zu zeigen.

Der pU benennt im Dossier keine Studien zum Zusammenhang zwischen der FVC und dem Symptom Dyspnoe. Die Validität der FVC als Surrogat für Dyspnoe ist deshalb nicht belegt, die Ergebnisse zur FVC können damit nicht für die Nutzenbewertung bezüglich der Dyspnoe herangezogen werden. Die Verwendung eines Surrogats für Dyspnoe ist auch nicht notwendig, da die Beeinträchtigung der Patienten durch dieses Symptom in den eingeschlossenen Studien direkt mit einem Fragebogen (UCSD Shortness of Breath Questionnaire) erhoben wurde. Die Ergebnisse des UCSD Shortness of Breath Questionnaire wurden in der Nutzenbewertung als Maß für die Beurteilung der Dyspnoe berücksichtigt.

Der pU beschreibt im Dossier darüber hinaus Untersuchungen zur Korrelation zwischen der FVC und der Mortalität, ohne jedoch auszuführen, dass er die FVC als Surrogat für die Mortalität einsetzen möchte. Bei den vom pU vorgelegten Studien handelt es sich um retrospektive Auswertungen, die den prognostischen Wert der Änderung der FVC für das Gesamtüberleben beschreiben. Korrelationen zwischen Interventionseffekten auf den Surrogatendpunkt und den zugehörigen patientenrelevanten Endpunkt werden nicht berichtet. Die vorgelegten Daten sind damit für eine Validierung der FVC als Surrogat für das Gesamtüberleben nicht geeignet.

Progressionsfreies Überleben als Surrogat für Mortalität

Der pU setzt im Dossier das progressionsfreie Überleben als Surrogat für das Gesamtüberleben (Mortalität) ein. In den Studien PIPF-004 und PIPF-006, die in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurden, ist das progressionsfreie Überleben nach Angaben des pU wie folgt definiert:

- Zeit bis zum Auftreten einer Abnahme der erwarteten FVC um absolut 10 %
- Zeit bis zum Auftreten einer Abnahme der erwarteten Diffusionskapazität DLco um absolut 15 % oder
- Tod.

Die Definition enthält mit der FVC und der Diffusionskapazität DLco Komponenten, die als Surrogate eingestuft werden, und stellt damit selbst ein Surrogat dar. Der pU leitet aus Ergebnissen zum progressionsfreien Überleben Aussagen zum Überleben ab, verwendet den Endpunkt also als Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt Überleben (Mortalität).

Nach Aussage des pU liegt für das Surrogat progressionsfreies Überleben keine Validierungsstudie vor. Der pU begründet die Verwendung des progressionsfreien Überlebens als Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt Überleben mit einer „augenscheinlichen Validität“ des Zusammenhangs zwischen progressionsfreiem Überleben und Gesamtsterblichkeit. Demnach liegt keine Evidenz vor, die die Validität des progressionsfreien Überlebens für einen patientenrelevanten Endpunkt belegen würde.

Konsequenzen für die Nutzenbewertung

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Wegen der fehlenden Validierung wurde der Endpunkt FVC nicht als Surrogat für die Dyspnoe oder Mortalität und das progressionsfreie Überleben nicht als Surrogat für die Mortalität für die Nutzenbewertung herangezogen.

3 Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2)

3.1.1 Allgemeine Bemerkungen

Vorangestellt sei, dass das Institut den Ausführungen des pU zum Konsensuspapier der American Thoracic Society (ATS) und der European Respiratory Society (ERS) im Jahr 2000 [12] folgen kann. Damit teilt das Institut die Einschätzung, Publikationen aus dem Zeitraum vor 2000 nicht heranzuziehen.

3.1.2 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU beschreibt die Erkrankung prägnant, verständlich und nachvollziehbar. Der pU benennt die zugrunde gelegten Quellen. In der Definition der Zielpopulation fehlt die Einschränkung auf die Behandlung von Erwachsenen, wie von der Fachinformation vorgesehen.

3.1.3 Therapeutischer Bedarf

Die Darstellungen des pU zum therapeutischen Bedarf sind nachvollziehbar. Mit Ausnahme von Kortikosteroiden sind keine Arzneimittel zur Behandlung von IPF in Deutschland zugelassen. Nach Aussage des Cochrane Reviews von Richeldi et al. [13] gibt es aufgrund fehlender placebokontrollierter Studien keine Evidenz zum Nutzen der Therapie mit Kortikosteroiden bei der Behandlung von IPF.

Das Institut schließt sich der Bewertung des pU in der Einschätzung der nichtmedikamentösen Behandlungsoptionen an. Für die Behandlung der leichten und mittelschweren Form der IPF können derzeit keine über *best supportive care* therapeutisch hinausgehenden Behandlungsmöglichkeiten angeboten werden.

3.1.4 Prävalenz und Inzidenz

Im Folgenden geht das Institut zunächst auf das Verfahren ein, das der pU vorsieht, um die Zielpopulation zu berechnen. Anschließend gibt das Institut auf Basis von Publikationen, die der pU im Dossier selbst nennt, eine Spanne für die Prävalenz und die Inzidenz an.

Da für Deutschland keine bevölkerungsbezogenen Studien vorliegen, stellt der pU unterschiedliche internationale Publikationen vor. Der pU geht davon aus, dass keine ethnischen Unterschiede in der Erkrankungshäufigkeit der IPF bestehen. Daher hält er es für unbedenklich, diese internationalen Daten zur Schätzung der Prävalenz und Inzidenz in Deutschland heranzuziehen.

Im weiteren Verlauf ändert der pU ohne Erläuterung sein Vorgehen, Daten zur Prävalenz und Inzidenz auf Basis internationaler Daten für Deutschland zu bestimmen, und setzt nur die

Angaben aus dem Orphanet Report zur Prävalenz seltener Krankheiten an [14]. Diese Angaben basieren zwar auf systematischen Literaturrecherchen zur Abschätzung der Prävalenzraten seltener Krankheiten in Europa, enthalten aber keine Angaben über den Veröffentlichungszeitraum der eingeschlossenen Studien. Die Autorinnen und Autoren von Orphanet weisen insbesondere darauf hin, dass die Validität der publizierten Studien nicht bewertet wird [14].

Der pU macht in seiner abschließenden Auswertung der Daten keine Angaben zu alters- oder geschlechtsspezifischen Unterschieden, obwohl er zuvor auf das Vorliegen dieser Unterschiede hingewiesen hat.

Zudem finden sich keine nachvollziehbaren Angaben zur Unsicherheit der angegebenen Prävalenz- bzw. Inzidenzdaten; der pU weist lediglich darauf hin, dass die Zahlen „natürlichen Schwankungsbreiten“ unterliegen.

Das Institut hat die vom pU vorgelegte Auswahl internationaler Publikationen bewertet, um daraus Angaben zur Prävalenz in Deutschland zu errechnen. Dabei wurden ausgeschlossen:

- Publikationen, die sich in ihrer Krankheitsdefinition nicht auf das Konsensuspapier der American Thoracic Society (ATS) und der European Respiratory Society (ERS) aus dem Jahr 2000 [12] beziehen (Ausschluss von 3 Publikationen [15-17]).
- Publikationen, aus denen nicht eindeutig hervorgeht, auf welchen Studien und Zeiträumen die Angaben basieren (Ausschluss 1 Publikation [14]).

Auf Basis der 4 verbleibenden Studien [18-21] beträgt die Spannweite der Prävalenz aus Sicht des Instituts 14 bis 28 pro 100 000 Personen (Ein-Jahres- bzw. Stichtagsprävalenz [31.12.2005]). Diese Daten weist auch der pU zunächst aus. Die Spannweite der Inzidenz beträgt aus Sicht des Instituts 3 bis 7 pro 100 000 Personenjahre.

Die Angaben des pU zur Prävalenz liegen mit 16,7 pro 100 000 Personen somit im unteren Bereich der vom Institut auf Basis der im Dossier genannten internationalen Publikationen, die auf Deutschland übertragen werden könnten. Die Angaben des pU zur Inzidenz liegen mit 4,6 bis 9,0 pro 100 000 Personenjahre etwas oberhalb der Schätzung des Instituts.

Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz

Für Deutschland liegen keine Quellen zur Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz vor. Die Ergebnisse der internationalen Daten sind nicht eindeutig. Der pU leitet daraus ab, dass in den nächsten 5 Jahren keine wesentliche Änderung der Prävalenz und der Inzidenz zu erwarten sei. Aus Sicht des Instituts lässt sich aufgrund der Datenlage keine Aussage zur Entwicklung der Prävalenz und der Inzidenz für die IPF treffen.

GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der pU schätzt grob, dass 60 % der Patienten an leichter bis mittelschwerer IPF erkrankt sind und somit in das zugelassene Anwendungsgebiet fallen. Aufgrund der nicht eindeutigen Abgrenzung der Schweregrade der IPF und mangels Daten zur Verteilung der Schweregrade in Deutschland verwendet das Institut diese Angaben, weist aber darauf hin, dass es sich lediglich um Schätzungen handelt.

Auf Basis der vom Institut selbst berechneten Daten für die Prävalenz und Inzidenz der IPF ergeben sich unter Verwendung der vom pU angegebenen Bevölkerungszahl für Deutschland von 81 802 300 [22] und für die GKV-Versicherten von 69 767 395[23] 11 452 bis 22 905 IPF Fälle, 2454 bis 5726 Neuerkrankungen und 9767 bis 19 535 IPF-Fälle in der GKV.

Nimmt man den Anteil von 60 % leichter bis mittelschwerer IPF-Erkrankungsfälle an und folgt dem pU, aufgrund von Wechselwirkungen und Gegenanzeigen davon 14,9 % abzuziehen, ergibt sich aus Sicht des Instituts eine GKV-Zielpopulation von 4987 bis 9975. Die vom pU angegebene Anzahl von 5949 GKV-Patienten in der Zielpopulation liegt in dieser Spanne.

3.1.5 Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Nach § 35a SGB V gilt der Zusatznutzen eines Arzneimittels für seltene Leiden durch die Zulassung als belegt. In der vorliegenden Nutzenbewertung wurde das Ausmaß des Zusatznutzens von Pirfenidon auf Basis der Daten als „Zusatznutzen nicht belegt“ eingestuft (siehe Abschnitt 2.5.2). Die Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen gemäß § 35a SGB V bleibt damit unklar. Im Folgenden wird deshalb nicht die Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, sondern die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (d. h. in der Population gemäß Zulassung) beschrieben. Auf Basis der vom pU vorgelegten Daten schätzt das Institut die Zielpopulation in der GKV auf 4987 bis 9975 Patienten.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)

Wie bereits in Abschnitt 2.7.1 dargestellt, stellt der pU dem zu bewertenden Präparat Pirfenidon (Esbriet[®]) statt *best supportive care* Placebo gegenüber. Dies ist aus den oben genannten Gründen aus Sicht des Instituts nicht sinnvoll. Aufgrund der fehlenden Daten zu *best supportive care* können im Folgenden lediglich die Kostenangaben für Pirfenidon (Esbriet[®]) geprüft werden.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben in Tabelle 3-19 im Dossier sind nachvollziehbar. Die Angaben zur durchschnittlichen Tagesdosis und zum Behandlungszeitraum in den vom pU durchgeführten Studien im Dossier sind an dieser Stelle irrelevant und werden nicht berücksichtigt.

3.2.2 Verbrauch

Anders als vom pU vorgenommen sieht die Anforderung an das Dossier nicht vor, bei der Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient Angaben zur Compliance einzubeziehen. Aus der Fachinformation [24] lässt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch in Höhe von 2403 mg pro Patient pro Tag ableiten.

3.2.3 Kosten

Der pU stellt in Tabelle 3-28 die Kosten von 3 unterschiedlichen Packungsgrößen für die Jahre 2011 und 2012 dar.

- Der Apothekenabgabepreis für die Packung mit 63 Kapseln entspricht dem Eintrag der Lauer-Taxe zum Stichtag 15.09.2011.
- Die Packung mit 252 Kapseln ist zum 01.10.2011 nicht mehr in der Lauer-Taxe gelistet. Daher wird im Folgenden diese Packungsgröße nicht weiter berücksichtigt.
- Die Klinikpackung mit 270 Kapseln wird in der Bewertung nicht berücksichtigt.

Weiterhin wurden bei der Berechnung der Kosten nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte auch Patientenzuzahlungen gemäß § 61 SGB V abgezogen. Dies entspricht nicht den Vorgaben im Dossier.

Für Pirfenidon (Esbriet[®]) sind bezogen auf die Packung mit 63 Kapseln unter Verweis auf die Lauer-Taxe (Stand 15.09.2011) nach dem Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte Kosten in Höhe von 789,08 Euro anzusetzen. Die Preise für das Jahr 2012 können vom Institut nicht überprüft werden und werden daher nicht berücksichtigt.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen

Folgt man den Vorgaben der Fach- und Gebrauchsinformation, fallen im ersten Behandlungsjahr 9 Leberfunktionstests und in den Folgejahren pro Jahr 4 Leberfunktionstests zu je 0,75 Euro an. Dies stellt der pU im Dossier auch korrekt dar. Bei der Berechnung der Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Tabelle 3-31 im Dossier unterscheidet der pU nicht mehr zwischen dem ersten Behandlungsjahr und den Folgejahren, sondern er gibt lediglich die Kosten der Folgejahre an.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten pro Patient enthalten folgende Mängel:

- Einbeziehung der Patientenzuzahlungen,
- Berechnungen der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen nicht differenziert nach Behandlungsjahr,
- Berücksichtigung der Compliance,
- fehlende Unterscheidung zwischen den Kosten für Patienten, die sich im ersten Behandlungsjahr befinden, und den Kosten für die Patienten in den Folgejahren.

Die Berücksichtigung der Compliance bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten hat zur Folge, dass der pU die Jahrestherapiekosten der GKV um ca. 20 % unterschätzt.

Die Jahrestherapiekosten für die GKV (pro Patient und GKV-Population) werden aufgeteilt auf Therapiejahr 1 und die Folgejahre der Behandlung wie in Tabelle 15 angegeben. Dabei werden die Kosten für Jahr 1 sowie für die Folgejahre der Behandlung jeweils mit der gesamten Anzahl der Zielpopulation dargestellt, zunächst mit der vom pU berechneten Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation in Höhe von 5949 Patienten und dann mit der vom Institut im Abschnitt 3.1.4 geschätzten Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation in Höhe von 4987 bis 9975 Patienten. Wie bereits in Abschnitt 3.2.3 angegeben, ist die Packung mit 252 Kapseln seit dem 01.10.2011 nicht mehr in der Lauer-Taxe gelistet. Aus diesem Grund werden der Verbrauch und die Kosten anhand der Packungsgröße mit 63 Kapseln dargestellt.

Der pU gibt auf Grundlage der Arzneimittelkosten für 2011 Jahrestherapiekosten in Höhe von 193 367 709 Euro an. Auf Basis der gleichen Anzahl von Patienten in der GKV-Zielpopulation (5949) entstehen aus Sicht des Instituts Jahrestherapiekosten in Höhe von 240 116 869 Euro im ersten Behandlungsjahr und 244 788 798 Euro in den Folgejahren.

Auf Grundlage der Schätzung der Patienten in der GKV-Population durch das Institut (auf Basis der vom pU gelieferten Daten) ergeben sich Jahrestherapiekosten in Höhe von 201 288 087 bis 402 616 536 Euro im ersten Behandlungsjahr und 205 204 527 bis 410 450 203 Euro in den Folgejahren.

Die Angaben des pU liegen damit deutlich unter den Schätzungen des Instituts. Bei Ansatz der vom pU angegebenen 5949 Patienten in der GKV-Zielpopulation liegen die Jahrestherapiekosten ca. 20 % höher als vom pU berechnet.

Tabelle 15: IPF: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel (pro Patient und GKV-Population)

	Tagesdosis (Anzahl Kapseln)	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Packungen)	Kosten der verbrauchten Packungen in Euro	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr für zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient (Arzneimittel mit Rabatten und zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen) in Euro	Jahrestherapiekosten GKV (Arzneimittel mit Rabatten und zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen) in Euro GKV-Patienten in der Zielpopulation laut Angaben des pU: 5949	<i>Jahrestherapiekosten GKV (Arzneimittel mit Rabatten und zusätzlich notwendige GKV-Leistungen) in Euro GKV-Patienten in der Zielpopulation nach Berechnung des Instituts: 4987 - 9975.</i>
Jahr 1	3 - 6	14	1,00	789,08	9	6,75	40 362,56	240 116 869	201 288 087 - 402 616 536
	9	351	50,14	39 566,73					
Folgejahre	9	365	52,14	41 144,89	4	3,00	41 147,89	244 788 798	205 204 527 - 410 450 203

Quelle: Lauer-Taxe (Stand 15.09.2011).), KBV [25]
 IPF: idiopathische pulmonale Fibrose, GKV: gesetzliche Krankenversicherung, SGB: Sozialgesetzbuch
Kursiv: Berechnung des Instituts auf Basis der Schätzung der GKV-Patienten in der Zielpopulation

3.2.6 Versorgungsanteile

Die Angaben des pU zur Versorgungssituation, Kontraindikation und Compliance sind nachvollziehbar dargestellt. Zusätzlich wird eine gesundheitsökonomische Analyse präsentiert. Dies entspricht nicht den im Dossier geforderten Inhalten. Die daraus resultierenden Angaben und Ergebnisse werden nicht berücksichtigt und nicht bewertet.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Aus den o. g. Kritikpunkten zur Beschreibung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen und zur Beschreibung der Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung ergeben sich folgende Konsequenzen für die Bewertung:

Die vom pU angegebene Anzahl der Patienten in der Zielpopulation, für die der pU einen therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen reklamiert, liegt am unteren Rand der vom Institut berechneten Prävalenz, kann aber auch etwa doppelt so hoch sein. Da sich keine Angaben zur Verteilung der IPF auf die 3 Stufen der leichten, mittelschweren und schweren IPF finden lassen, kann die Schätzung des pU weder verifiziert noch falsifiziert werden. Eine Prognose über die weitere Entwicklung der Erkrankung ist nicht möglich. Darüber hinaus sind die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten für die GKV aus Sicht des Instituts um etwa 20 % zu niedrig, da der pU die Compliance der Therapierten einberechnet hat.

4 Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

4.1 Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1)

Modul 1 stellt primär eine Zusammenfassung der Angaben aus anderen Modulteilen dar. Angaben zur Bewertung der Inhalte befinden sich in den Abschnitten 2.7, 3, 4.2, und 4.3 und in Kapitel 5 dieses Dokuments.

4.2 Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)

Die allgemeinen Angaben des pU zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten befinden sich in den Abschnitten 2.1 bis 2.4 des Dossiers.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In Abschnitt 2.1 des Dossiers wird angegeben, dass der Wirkmechanismus von Pirfenidon noch nicht abschließend geklärt sei. Darüber hinaus erfolgt eine Darstellung pharmakokinetischer Eigenschaften von Pirfenidon. Eine Abgrenzung zu Wirkmechanismen anderer zugelassener Arzneimittel liegt im Dossier nicht vor. Der pU gibt an, dass weitere Arzneimittel mit vergleichbarem Wirkmechanismus nicht bekannt seien und deshalb eine Abgrenzung zu anderen in Deutschland bereits zugelassenen Arzneimitteln nicht vorgenommen werden könne.

In Deutschland sind Kortikosteroide für die Behandlung interstitieller Lungenerkrankungen wie Lungenfibrose zugelassen. Eine Diskussion des Wirkmechanismus von Pirfenidon in Abgrenzung zu Kortikosteroiden hätte deshalb vorgenommen werden können.

Zugelassene Anwendungsgebiete

Das zugelassene Anwendungsgebiet von Pirfenidon wird vollständig beschrieben.

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

4.3 Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4)

Die Angaben des pU zur qualitätsgesicherten Anwendung befinden sich in Abschnitt 3.4 des Dossiers.

Die Angaben in Abschnitt 3.4.1 bis 3.4.4 sind insbesondere im Abgleich mit den vorgeschriebenen Quellen (Fach- und Gebrauchsinformation, Anhang IV des *European Public Assessment Report* und *Risk Management Plan*) umfassend und es lassen sich keine Mängel bei der Darstellung der qualitätsgesicherten Anwendung im Dossier feststellen.

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

5 Zusammenfassung der Dossierbewertung

5.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Esbriet® wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung von leichter bis mittelschwerer idiopathischer pulmonaler Fibrose (IPF).

5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Für die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens muss ein Hinweis auf einen Zusatznutzen für den Endpunkt Belastbarkeit einem Beleg für einen größeren Schaden für die Endpunkte Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse, unerwünschte Ereignisse des Gastrointestinaltrakts und unerwünschte Ereignisse der Haut bzw. des Unterhautzellgewebes gegenübergestellt werden. Die gegeneinander abzuwägenden Aspekte haben eine vergleichbare Endpunktqualität (nicht schwerwiegende / schwere Symptome bzw. nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen), das Ausmaß des Effekts wird für den positiven Effekt als gering, für die negativen Effekte in 2 Fällen als gering und in 1 Fall als beträchtlich eingestuft.

Nach § 35a SGB V gilt der Zusatznutzen eines Arzneimittels für seltene Leiden durch die Zulassung als belegt.

Die vorliegende Dossierbewertung wurde zur Einstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens durchgeführt. Da sich aus den vorgelegten Daten insgesamt kein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Pirfenidon ergibt, wird das Ausmaß des Zusatznutzens von Pirfenidon auf Basis dieser Daten gemäß Rechtsverordnung als „kein Zusatznutzen belegt“ eingestuft.

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

5.3 Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Nach § 35a SGB V gilt der Zusatznutzen eines Arzneimittels für seltene Leiden durch die Zulassung als belegt. In der vorliegenden Nutzenbewertung wurde das Ausmaß des Zusatznutzens von Pirfenidon auf Basis der Daten als „kein Zusatznutzen belegt“ eingestuft (siehe Abschnitt 2.5.2). Die Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen gemäß § 35a SGB V bleibt damit unklar. Im Folgenden wird deshalb nicht die Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, sondern die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (d. h. in der Population gemäß Zulassung) beschrieben. Auf Grundlage der Publikationen, die herangezogen werden können, ergibt sich aus Sicht des Instituts eine Prävalenz von 14 bis 28 pro 100 000 Personen (Ein-Jahres- bzw. Stichtagsprävalenz [31.12.2005]). Die Spannweite der Inzidenz beträgt aus Sicht des Instituts 3 bis 7 pro 100 000 Personenjahre. Aus Sicht des Instituts ergeben sich unter Berücksichtigung der Annahmen des pU zum Anteil der Patienten mit leichter bis

mittelschwerer IPF etwa 5000 bis 10 000 leichte bis mittelschwere IPF-Fälle in der GKV-Zielpopulation.

Tabelle 16: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation im Dossier

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation laut pU	Kommentar des Instituts
Pirfenidon (Esbriet®)	5949	Die Angabe des pU liegt im unteren Bereich der vom Institut geschätzten Spanne von etwa 5000 bis 10 000 Fällen per annum. Die Berechnungen des Instituts basieren auf 4 internationalen Studien, die der pU im Dossier vorgelegt hat, da für Deutschland keine bevölkerungsbezogenen Studien vorliegen.
GKV: gesetzliche Krankenversicherung		

5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Aufgrund der fehlenden Daten zu BSC vonseiten des pU konnten ausschließlich die Kostenangaben für Pirfenidon (Esbriet®) geprüft werden. Entsprechend der Schätzung der GKV-Patienten in der Zielpopulation durch das Institut entstehen für die GKV Jahrestherapiekosten (Arzneimittel mit Rabatten und zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen) in Höhe von 201 288 087 bis 402 616 536 Euro im ersten Behandlungsjahr bzw. 205 204 527 bis 410 450 203 Euro in den Folgejahren unter der Ceteris-paribus-Bedingung, dass die Population im ersten und in den folgenden Therapiejahren gleich bleibt.

Tabelle 17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient im Dossier

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro (Angaben des pU)	Kommentar des Instituts
Pirfenidon (Esbriet®)	Erwachsene mit leichter bis mittelschwerer IPF	32 502,59	Die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten pro Patient sind aus Sicht des Instituts 20 % zu niedrig, da der pU eine Compliance von 85 % ansetzt. Zudem fehlt eine Unterscheidung in Kosten des ersten Behandlungsjahrs und Kosten der Folgejahre, die sich aus dem in der Fachinformation angegebenen Behandlungsmodus ergeben. Aus Sicht des Instituts belaufen sich die Jahrestherapiekosten pro Patient im ersten Behandlungsjahr auf 40 363 Euro und in allen folgenden Behandlungsjahren auf 41 148 Euro.
IPF: idiopathische pulmonale Fibrose			

5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ präsentiert. Eine Anpassung seitens des Instituts erfolgte nicht. Details zur Bewertung dieser Inhalte sind Abschnitt 4.3 des vorliegenden Dokuments zu entnehmen:

„Maßnahmen zur Gewährleistung der sicheren Anwendung von Pirfenidon

Bei Esbriet[®] handelt es sich um das erste und einzige Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff zur Behandlung der leichten bis mittelschweren IPF, eines seltenen Leidens nach Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments. Die Behandlung mit Esbriet sollte von einem Facharzt, der Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von IPF besitzt, eingeleitet und überwacht werden. InterMune hat sich zusätzlich verpflichtet, ein Aufklärungspaket (nähere Beschreibung in Modul 3, Kapitel 3.4.2.) für Ärzte und Ärztinnen zu erstellen.

Voraussetzung für den leitlinien- und zulassungskonformen Einsatz ist eine sichere Diagnostik der Patienten mit IPF. Diese Patienten sind gekennzeichnet durch eine signifikante Funktionseinschränkung mit unerklärbarer Atemnot nach Anstrengung, möglichem Husten und Verdacht auf interstitielle Lungenerkrankung, und haben nach Ausschluss anderer Ursachen für eine interstitielle Lungenerkrankung,

- 1. ein typisches UIP-Musters in einer HR-CT der Lunge,*
- 2. und/oder eine Kombination von typischen UIP-Musters in der HR-CT und spezifischen histopathologischen Veränderungen der Lunge in einer chirurgischen Lungenbiopsie.*

Diese Informationen der richtigen Diagnostik sind wichtiger Bestandteil aller von der Firma veranlassten oder geförderten Arztfortbildungen. Derzeit sind nach Launch in 2011 ca. 16-20 Veranstaltungen geplant bzw. werden seitens der Firma wissenschaftlich unterstützt.

Das Informationspaket unmittelbar zum Produkt enthält neben der Produktinformation mit Informationen für Ärzte (Sicherheitschecklisten) und einer Patienteninformation auch wichtige Zusatzbausteine. Die Sicherheitscheckliste zu Pirfenidon enthält die folgenden wichtigen Informationen zur Leberfunktion (Möglichkeit einer Erhöhung des Serum-Transaminasespiegels) und zur Photosensibilität.

Leberfunktion

- Pirfenidon ist bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion oder mit terminaler Leberinsuffizienz kontraindiziert.*

- *Bei der Behandlung mit Pirfenidon kann es zu einer Erhöhung der Serum-Transaminasespiegel kommen.*
- *Die Leberfunktionswerte sind vor dem Behandlungsbeginn sowie in regelmäßigen Abständen während der Behandlung zu prüfen.*
- *Eine engmaschige Überwachung ist bei allen Patienten notwendig, die erhöhte Leberenzymwerte aufweisen, wobei einer Dosisanpassung oder ein Absetzen der Behandlung erforderlich sein kann.*

Photosensitivität

- *Die Patienten sind darauf hinzuweisen, dass Pirfenidon mit Photosensitivität in Verbindung steht und vorbeugende Maßnahmen ergriffen werden müssen.*
- *Den Patienten wird empfohlen, direktes Sonnenlicht (einschließlich UV-Lampen) zu meiden oder zu reduzieren.*
- *Die Patienten werden angewiesen, täglich einen Lichtschutz zu verwenden, schützende Kleidung gegen Sonneinstrahlung zu tragen und Arzneimittel zu vermeiden, die Photosensitivitätsreaktionen auslösen können.*

Die Informationen für Ärzte soll dazu dienen, das Auftreten von Nebenwirkungen möglichst gering zu halten und bei Verdachtsfällen von unerwünschten Arzneimittelwirkungen diese zu erfassen und an die entsprechenden Stellen weiterzuleiten.

InterMune wird nach der Markteinführung eine Studie zur Sicherheit durchführen, um zusätzliche Daten zur Sicherheit und Verträglichkeit von Pirfenidon in der Behandlung von Patienten mit IPF zu sammeln und zu bewerten.“

6 Literatur

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung – AM-NutzenV). Bundesgesetzblatt 2010; Teil 1(68): 2324-2328.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 20.01.2011 [Zugriff: 02.09.2011]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/62-492-548/VerfO_2011-08-04.pdf.
3. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computational Statistics and Data Analysis 1994; 17(5): 555-574.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ticagrelor: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A11-02 [online]. 29.09.2011 [Zugriff: 10.10.2011]. (IQWiG-Berichte; Band 96). URL: https://www.iqwig.de/download/A11-02_Ticagrelor_Nutzenbewertung_%C2%A735a_SGB_V_.pdf.
5. Spagnolo P, Del Giovane C, Luppi F, Cerri S, Balduzzi S, Walters EH et al. Non-steroid agents for idiopathic pulmonary fibrosis. Cochrane Database Syst Rev 2010; (9): CD003134.
6. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis; evidence-based guidelines for diagnosis and management. Am J Respir Crit Care Med 2011; 183(6): 788-824.
7. European Medicines Agency. CHMP assessment report: Esbriet [online]. 16.12.2010 [Zugriff: 21.11.2011]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002154/WC500103073.pdf.
8. Du Bois RM, Weycker D, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Kartashov A et al. Six-minute-walk test in idiopathic pulmonary fibrosis: test validation and minimal clinically important difference. Am J Respir Crit Care Med 2011; 183(9): 1231-1237.
9. Swigris JJ, Olson AL, Shlobin OA, Ahmad S, Brown KK, Nathan SD. Heart rate recovery after six-minute walk test predicts pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Respirology 2011; 16(3): 439-445.
10. Holland A, Hill C. Physical training for interstitial lung disease. Cochrane Database Syst Rev 2008; (4): CD006322.

11. Yorke J, Jones PW, Swigris JJ. Development and validity testing of an IPF-specific version of the St George's Respiratory Questionnaire. *Thorax* 2010; 65(10): 921-926.
12. American Thoracic Society, European Respiratory Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment; international consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(2): 646-664.
13. Richeldi L, Davies HR, Spagnolo P, Luppi F. Corticosteroids for idiopathic pulmonary fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (2): CD002880.
14. Orphanet. Prevalence of rare diseases: bibliographic data [online]. 11.2011 (Orphanet Report Series: Rare Diseases Collection; Band 1).
URL: http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf.
15. Coultas DB, Zumwalt RE, Black WC, Sobonya RE. The epidemiology of interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150(4): 967-972.
16. Gribbin J, Hubbard RB, Le Jeune I, Smith CJ, West J, Tata LJ. Incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis in the UK. *Thorax* 2006; 61(11): 980-985.
17. Meltzer EB, Noble PW. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Orphanet J Rare Dis* 2008; 3: 8.
18. Fernandez Perez ER, Daniels CE, Schroeder DR, St Sauver J, Hartman TE, Bartholmai BJ et al. Incidence, prevalence, and clinical course of idiopathic pulmonary fibrosis: a population-based study. *Chest* 2010; 137(1): 129-137.
19. Hodgson U, Laitinen T, Tukiainen P. Nationwide prevalence of sporadic and familial idiopathic pulmonary fibrosis: evidence of founder effect among multiplex families in Finland. *Thorax* 2002; 57(4): 338-342.
20. Raghu G, Weycker D, Edelsberg J, Bradford WZ, Oster G. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174(7): 810-816.
21. Kornum JB, Christensen S, Grijota M, Pedersen L, Wogelius P, Beiderbeck A et al. The incidence of interstitial lung disease 1995-2005: a Danish nationwide population-based study. *BMC Pulm Med* 2008; 8: 24.
22. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand [online]. [Zugriff: 12.09.2011].
URL: <http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Navigation/Statistiken/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Bevoelkerungsstand.psml>.

23. Bundesministerium für Gesundheit. Zahlen und Fakten zur Krankenversicherung: Statistik über Versicherte gegliedert nach Status, Alter, Wohnort und Kassenart; Mitgliederstatistik KM6 [online]. 07.09.2010 [Zugriff: 06.12.2011].

URL: http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/Mitgliederstatistik_KM6.xls.

24. European Medicines Agency. Esbriet: EMEA/H/C/002154-IA/0001; product information [online]. 2011 [Zugriff: 2011].

URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002154/WC500103049.pdf.

25. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Leberfunktionstest. Brief. 17.03.2011.

Anhang A – Meta-Analysen des Instituts

Pirfenidon/BSC vs. Placebo/BSC

Gesamtmortalität

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

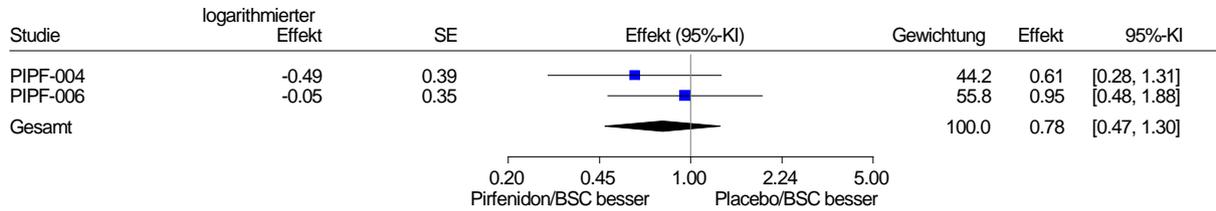
Heterogenität: $Q=0.72$, $df=1$, $p=0.396$, $I^2=0\%$
Gesamteffekt: Z Score=-0.95, $p=0.340$, $\tau=0$

Abbildung 1: Meta-Analyse zur Gesamtmortalität: Pirfenidon/BSC vs. Placebo/BSC

BSC: *best supportive care*; KI: Konfidenzintervall; SE: Standardfehler

Pirfenidon/BSC vs. Placebo/BSC

Notwendigkeit Sauerstoffversorgung

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

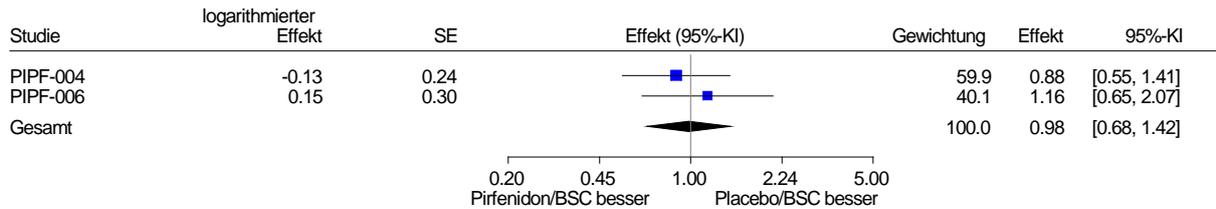
Heterogenität: $Q=0.52$, $df=1$, $p=0.469$, $I^2=0\%$
Gesamteffekt: Z Score=-0.09, $p=0.928$, $\tau=0$

Abbildung 2: Meta-Analyse zur Notwendigkeit der Versorgung mit Sauerstoff:

Pirfenidon/BSC vs. Placebo/BSC

BSC: *best supportive care*; KI: Konfidenzintervall; SE: Standardfehler

Pirfenidon/BSC vs. Placebo/BSC

Gehstrecke, Responder

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

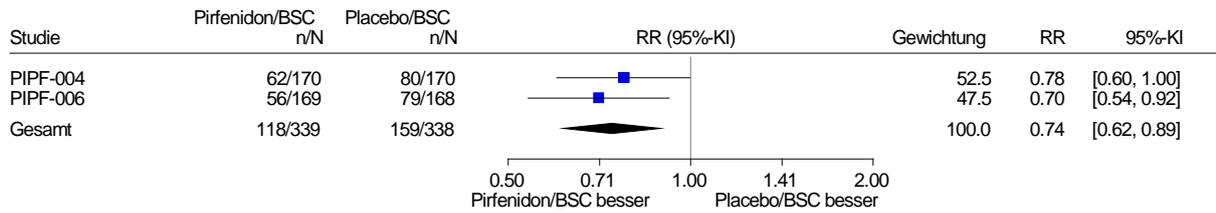


Abbildung 3: Meta-Analyse zur 6-Minuten-Gehstrecke (Responderanalyse): Pirfenidon/BSC vs. Placebo/BSC

BSC: *best supportive care*; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Auswertung; RR: relatives Risiko

Pirfenidon/BSC vs. Placebo/BSC

Gehstrecke

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

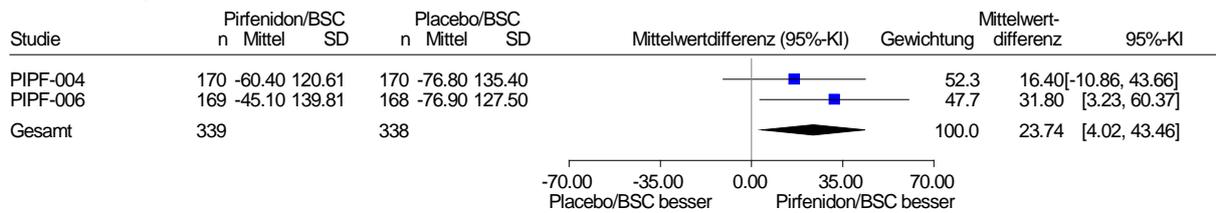


Abbildung 4: Meta-Analyse zur 6-Minuten-Gehstrecke (Mittelwertanalyse): Pirfenidon/BSC vs. Placebo/BSC

BSC: *best supportive care*; KI: Konfidenzintervall; SD: Standardabweichung; n: Anzahl der Patienten in der Auswertung

Pirfenidon/BSC vs. Placebo/BSC

Dyspnoe

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

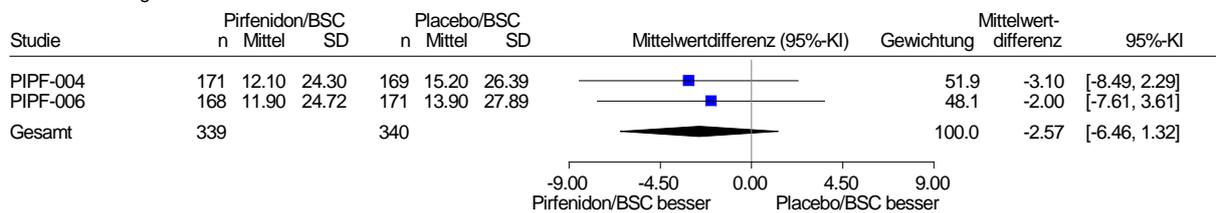


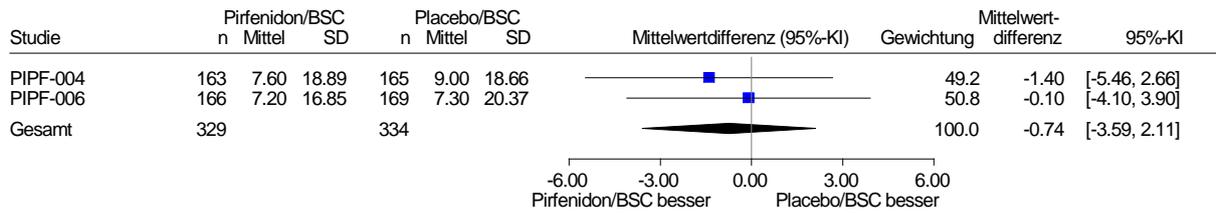
Abbildung 5: Meta-Analyse zur Dyspnoe (UCSD Shortness of Breath Questionnaire): Pirfenidon/BSC vs. Placebo/BSC

BSC: *best supportive care*; KI: Konfidenzintervall; SD: Standardabweichung; n: Anzahl der Patienten in der Auswertung

Pirfenidon/BSC vs. Placebo/BSC

SGRQ

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: $Q=0.20$, $df=1$, $p=0.655$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: Z Score=-0.51, $p=0.611$, Tau=0

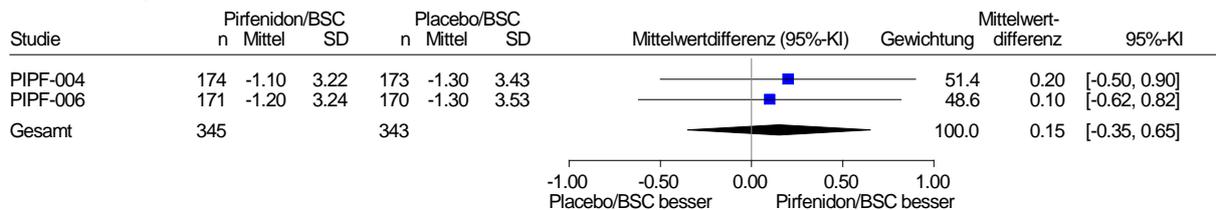
Abbildung 6: Meta-Analyse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SGRQ):
 Pirfenidon/BSC vs. Placebo/BSC

BSC: *best supportive care*; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten in der Auswertung; SD: Standardabweichung; SGRQ: St. George's Hospital Respiratory Questionnaire

Pirfenidon/BSC vs. Placebo/BSC

WHOQoL

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: $Q=0.04$, $df=1$, $p=0.845$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: Z Score=0.59, $p=0.554$, Tau=0

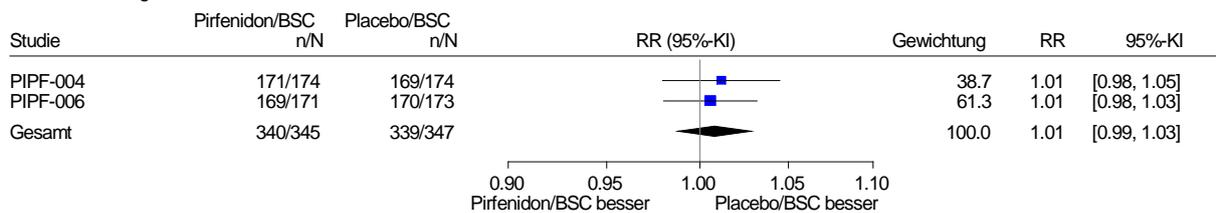
Abbildung 7: Meta-Analyse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (WHO QoL):
 Pirfenidon/BSC vs. Placebo/BSC

BSC: *best supportive care*; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten in der Auswertung; SD: Standardabweichung; WHO QoL: World Health Organization Quality of Life Assessment

Pirfenidon/BSC vs. Placebo/BSC

Unerwünschte Ereignisse

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: $Q=0.09$, $df=1$, $p=0.768$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: Z Score=0.79, $p=0.431$, Tau=0

Abbildung 8: Meta-Analyse zu unerwünschten Ereignissen: Pirfenidon/BSC vs. Placebo/BSC

BSC: *best supportive care*; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Auswertung; RR: relatives Risiko

Pirfenidon/BSC vs. Placebo/BSC
Schwere unerwünschte Ereignisse
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

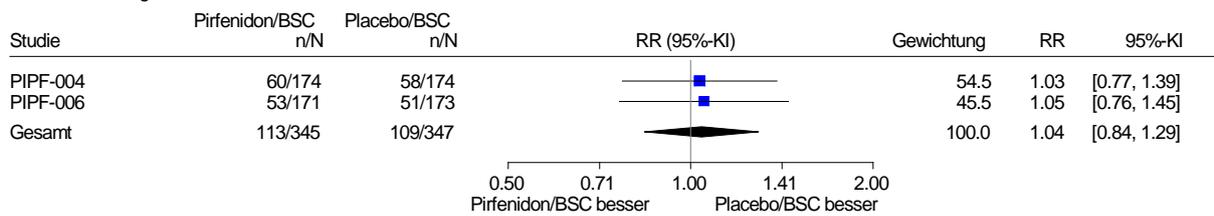


Abbildung 9: Meta-Analyse zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen:
Pirfenidon/BSC vs. Placebo/BSC

BSC: *best supportive care*; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Auswertung; RR: relatives Risiko

Pirfenidon/BSC vs. Placebo/BSC
Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

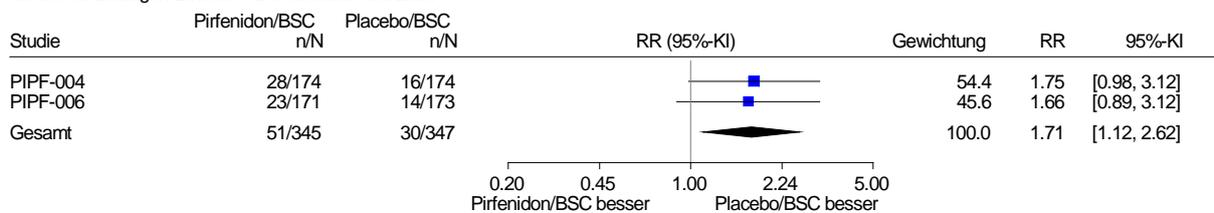


Abbildung 10: Meta-Analyse zum Abbruch der Behandlung wegen unerwünschter Ereignisse:
Pirfenidon/BSC vs. Placebo/BSC

BSC: *best supportive care*; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Auswertung; RR: relatives Risiko

Pirfenidon/BSC vs. Placebo/BSC
Unerwünschte Ereignisse, Gastrointestinaltrakt
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

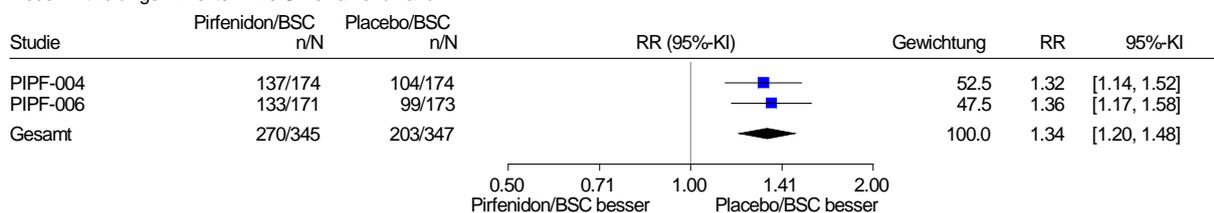
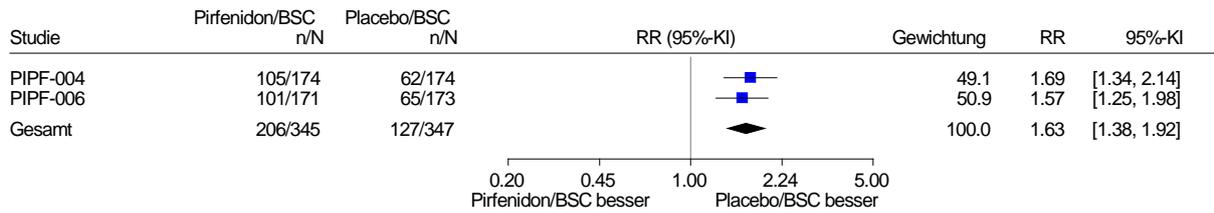


Abbildung 11: Meta-Analyse zu unerwünschten Ereignissen des Gastrointestinaltrakts:
Pirfenidon/BSC vs. Placebo/BSC

BSC: *best supportive care*; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Auswertung; RR: relatives Risiko

Pirfenidon/BSC vs. Placebo/BSC
 Unerwünschte Ereignisse, Haut und Unterhautzellgewebe
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

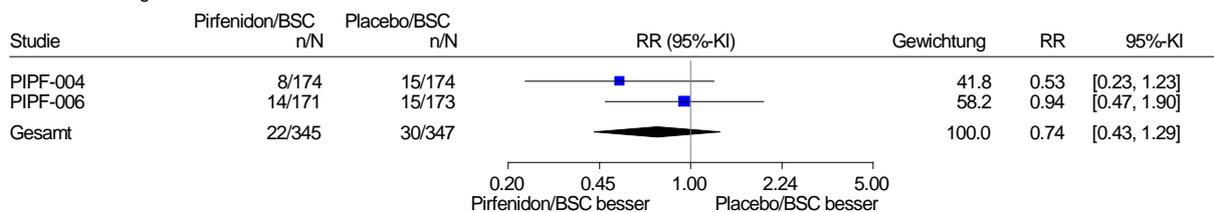


Heterogenität: $Q=0.20$, $df=1$, $p=0.655$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: Z Score=5.86, $p<0.001$, Tau=0

Abbildung 12: Meta-Analyse zu unerwünschten Ereignissen der Haut und des Unterhautzellgewebes: Pirfenidon/BSC vs. Placebo/BSC

BSC: *best supportive care*; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Auswertung; RR: relatives Risiko

Pirfenidon/BSC vs. Placebo/BSC
 IPF-bedingte Mortalität (Studie)
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



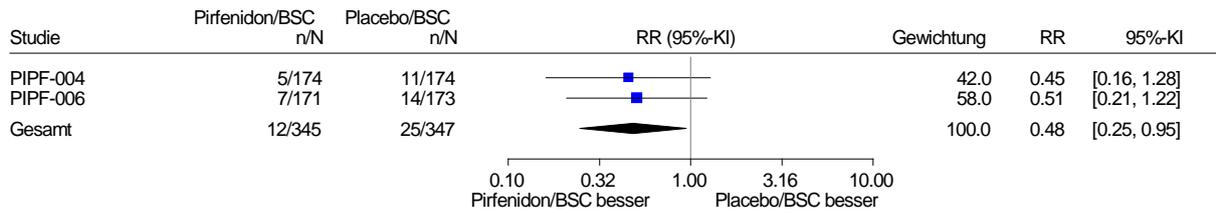
Heterogenität: $Q=1.07$, $df=1$, $p=0.302$, $I^2=6.2\%$
 Gesamteffekt: Z Score=-1.05, $p=0.294$, Tau=0.100

Abbildung 13: Meta-Analyse zur IPF-bedingten Mortalität (alle Todesfälle in der Studie): Pirfenidon/BSC vs. Placebo/BSC

Alle Todesfälle: alle Todesfälle in der Studie, also solche unter Behandlung und solche, die nach Abbruch der Behandlung in der Nachbeobachtungszeit bis zum Studienende dokumentiert wurden

BSC: *best supportive care*; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Auswertung; RR: relatives Risiko

Pirfenidon/BSC vs. Placebo/BSC
 IPF-bedingte Mortalität (Behandlung)
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: $Q=0.02$, $df=1$, $p=0.878$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: Z Score=-2.12, $p=0.034$, $\tau=0$

Abbildung 14: Meta-Analyse zur IPF-bedingten Mortalität (Todesfälle unter Behandlung): Pirfenidon/BSC vs. Placebo/BSC

Todesfälle unter Behandlung: Todesfälle, die während der Behandlung mit Pirfenidon/BSC oder Placebo/BSC oder innerhalb von 28 Tagen nach Beendigung der Behandlung aufgetreten sind

BSC: *best supportive care*; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Auswertung; RR: relatives Risiko

Anhang B – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (medizinisch-fachliche/-r Berater/-in sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)

Medizinisch-fachliche/-r Berater/-in

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters erstellt. Medizinisch-fachliche Berater/innen, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 Sozialgesetzbuch – Fünftes Buch – Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin / dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Anselm Bäumer	nein	ja / nein	ja / nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband, direkt oder indirekt beraten?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie darüber hinaus das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie darüber hinaus von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie darüber hinaus persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung, bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?

² Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

Eingebundene Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen

Die Bewertung sollte unter Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen erstellt werden. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und ggf. zusätzliche Informationen beinhalten. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen ein.