



über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

**Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit
neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V**

Pirfenidon

Vom 15. März 2012

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	2
1.	Rechtsgrundlagen.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Verfahrensablauf	5
4.	Beschluss	7
5.	Anhang.....	11
5.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	11
B.	Bewertungsverfahren	14
6.	Bewertungsgrundlagen.....	14
7.	Bewertungsentscheidung.....	14
8.	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	14
9.	Nutzenbewertung	15
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens ...	18
10.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	19
11.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	21
12.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	22
13.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung	22
14.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	23
15.	Stellungnahme der InterMune Deutschland GmbH.....	23
16.	Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa).....	101
17.	Stellungnahme des Bundesverbands der pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI).....	112
18.	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie & Beatmungsmedizin (DGP)	137
19.	Stellungnahme des Erwachsenen Histiocytose X e.V. (EHX e.V)	153
D.	Anlagen.....	154

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlagen

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt auf Grund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgende Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V). § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Abs. 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drug nicht durchgeführt

worden ist. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Abs. 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Pirfenidon wurde am 15. September 2011 erstmalig in Verkehr gebracht. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nr. 1 VerfO am 14. September 2011 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Dezember 2011 auf den Internetseiten des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Da Pirfenidon zur Behandlung von leichter bis mittelschwerer idiopathischer pulmonaler Fibrose (IPF) als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen ist, gilt gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Ausgehend von dieser gesetzlichen Vorgabe ist der G-BA nach Auswertung des Stellungnahmeverfahrens zu dem Ergebnis gelangt, dass bei Orphan Drugs das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien zu bestimmen ist. Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Pirfenidon, der durch die gesetzliche Regelung in § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V

fingiert wird, hat der G-BA daher die Zulassung und die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers herangezogen und die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Abs. 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz bewertet. Auf die vom IQWiG erstellte und vom G-BA beauftragte Nutzenbewertung konnte in diesem Zusammenhang nicht abgestellt werden. Auf der Grundlage der für die Zulassung relevanten Studien kommt der G-BA in der Bewertung zu folgendem Ergebnis:

Der G-BA stellt fest, dass die Ergebnisse zwischen den beiden für die Zulassung maßgeblichen Phase-III-Studien PIPF-004 und PIPF-006 inkonsistent sind. Beim primären Endpunkt „Veränderung der forcierten Vitalkapazität (FVC)“ in Prozent des Sollwertes nach 72 Wochen gegenüber dem Ausgangswert war ein statistisch signifikanter Effekt von Pirfenidon feststellbar in Studie-004; dieser Effekt war jedoch nicht statistisch signifikant in Studie-006. Die Ergebnisse für die sekundären Endpunkte der Studien waren, bezogen auf die „Veränderung der 6-Minuten Gehstrecke nach 72 Wochen gegenüber dem Ausgangswert“, signifikant in Studie PIPF-006, nicht aber in Studie PIPF-004. Bezogen auf den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (PFS)“ waren sie in Studie PIPF-004 signifikant, nicht aber in Studie PIPF-006. Die Metaanalyse der gepoolten Daten aus beiden Studien zeigte allerdings einen statistisch signifikanten Effekt.

Es ist fraglich, inwieweit der primäre Endpunkt „Forcierte Vitalkapazität“ geeignet ist, um eine Aussage zu patientenrelevanten Endpunkten valide treffen zu können. Es liegen zwar Daten zum patientenrelevanten Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ vor, aber sie zeigen keine signifikante Verbesserung. Diese Daten sind gerade in einer palliativen Therapiesituation zur Einschätzung des patientenrelevanten Zusatznutzens von großer Bedeutung.

Darüber hinaus weist die idiopathische pulmonale Fibrose große Schwankungen im Krankheitsverlauf auf. Eine eindeutige Zuordnung der Patienten nach Schweregrad ist nicht möglich, insbesondere die Abgrenzung zur schweren Form ist fließend. Pirfenidon ist zugelassen für die Behandlung der leichten bis mittelschweren Ausprägung der idiopathischen pulmonalen Fibrose.

Zusammenfassend kommt der G-BA ausgehend von der Zulassung und den in den vorgenannten Studien beobachteten erwünschten und unerwünschten Wirkungen, sowie unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen, der mündlichen Anhörung als auch unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung, zu folgender Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens: ein Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datenlage dies zum derzeitigen Zeitpunkt nicht zulässt.

3. Verfahrensablauf

Das Arzneimittel Esbriet® mit dem Wirkstoff Pirfenidon wurde am 28. Februar 2011 zentral zugelassen. Der G-BA hat mit Schreiben vom 4. Mai 2011 den pharmazeutischen Unternehmer InterMune Deutschland GmbH aufgefordert, ein Dossier zur Nutzenbewertung nach 35a SGB V einzureichen. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 30.08.2011 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Die Firma InterMune Deutschland GmbH hat keine Beratung nach § 8 AM-NutzenV angefordert.

Ein Dossier wurde am 15.08.2011 beim G-BA eingereicht, zu dem nach 5. Kapitel § 11 der Verfahrensordnung eine formale Vorprüfung vorgenommen wurde. Das abschließende Dossier wurde am 14. September 2011 eingereicht. Der Wirkstoff Pirfenidon wurde am 15. September 2011 erstmalig in Verkehr gebracht.

Der G-BA hat mit Beschluss vom 1. August 2011 das IQWiG mit der Nutzenbewertung von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 1 bis 3 AM-NutzenV und 5. Kapitel § 18 VerfO beauftragt, soweit der G-BA nicht etwas anderes beschließt. Mit Schreiben vom 15. September 2011 wurde dem IQWiG das Dossier zu Pirfenidon zur Erstellung einer Nutzenbewertung übermittelt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 12. Dezember 2011 übermittelt und am 15. Dezember 2011 auf der Internetseite des G-BA veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet mit Frist zur Abgabe von Stellungnahmen bis zum 5. Januar 2012.

Die mündliche Anhörung fand am 24. Januar 2012 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 6. März 2012 sowie in den Sitzungen der AG § 35a am 31. Januar, 14. Februar und 28. Februar 2012 abschließend beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 15. März 2012 die Änderung der AM-RL beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG § 35a	15. Juli 2011 2. August 2011 16. August 2011	Beratung über die zweckmäßige Vergleichstherapie
UA Arzneimittel	30. August 2011	Beratung und Konsentierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
UA Arzneimittel	28. September 2011	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
AG § 35a	3. Januar 2012	Beratung über die Nutzenbewertung des IQWiG
UA Arzneimittel	10. Januar 2012	Information über eingegangene Stellungnahmen
UA Arzneimittel	24. Januar 2012	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	31. Januar 2012 14. Februar 2012 28. Februar 2012	Beratung über die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
UA Arzneimittel	6. März 2012	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage
Plenum	15. März 2012	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 15. März 2012

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hess

4. Beschluss

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Pirfenidon

Vom 15. März 2012

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 15. März 2012 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 1. März 2012 (BAnz. S. 1269), wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Pirfenidon wie folgt ergänzt:

Pirfenidon

Beschluss vom: 15. März 2012

In Kraft getreten am: 15. März 2012

BAnz. S. 1269

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

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

1. Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels

Pirfenidon ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kap. § 12 Absatz 1 Nr. 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der in 5. Kap. § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Ausmaß des Zusatznutzens

Nicht quantifizierbar

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Patienten mit leichter bis mittelschwerer idiopathischer pulmonaler Fibrose

Anzahl: ca. 6.000

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

4. Therapiekosten

(Stand Lauer-Taxe: 9.02.2012)

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Pirfenidon (Jahr 1)	3 x täglich 1-2 Kapseln	eine 2-wöchige Titrationsphase	14	14
	3 x täglich 3 Kapseln	kontinuierlich	351	351
Pirfenidon (Folgejahre)	3 x täglich 3 Kapseln	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke pro Kapsel (mg)	Menge pro Packung (Kapseln)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Kapseln)
Pirfenidon (Jahr 1)	267	63	3.222
	267	252	
Pirfenidon (Folgejahre)	267	252	3.285

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Pirfenidon (Esbriet®) 63 Kapseln	885,78 €	772,96 € Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V: 2,05€ Rabatt nach § 130a Abs. 1a SGB V: 110,77 € (16%)
252 Kapseln	3.451,07 €	3.005,91 € Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V: 2,05€ Rabatt nach § 130a Abs. 1a SGB V: 443,11 € (16%)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr	Kosten pro Einheit
Pirfenidon (Jahr 1)	Leberfunktionstest (ALT, AST und Bilirubin)	Vor Beginn der Behandlung mit Pirfenidon, in den ersten 6 Monaten der Therapie einmal monatlich, danach alle 3 Monate	9	0,75 €
Pirfenidon (Folgejahre)	Leberfunktionstest (ALT, AST und Bilirubin)	Alle 3 Monate	4	0,75 €

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Pirfenidon (Jahr 1)	38.473,82 €
Pirfenidon (Folgejahre)	39.200,07 €

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf der Homepage des Gemeinsamen Bundesausschusses am 15. März 2012 in Kraft.

Die tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Homepage des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 15. März 2012

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hess

5. Anhang

5.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung
von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Pirfenidon**

Vom 15. März 2012

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 15. März 2012 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 1. März 2012 (BAnz. S. 1269), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Pirfenidon wie folgt ergänzt:

Pirfenidon

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

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

1. Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels

Pirfenidon ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Ausmaß des Zusatznutzens: nicht quantifizierbar

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Patienten mit leichter bis mittelschwerer idiopathischer pulmonaler Fibrose
Anzahl: ca. 6 000

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

4. Therapiekosten

(Stand Lauer-Taxe: 9. Februar 2012)

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Pirfenidon (Jahr 1)	3 x täglich 1 – 2 Kapseln	eine 2-wöchige Titrationsphase	14	14
	3 x täglich 3 Kapseln	kontinuierlich	351	351
Pirfenidon (Folgejahre)	3 x täglich 3 Kapseln	kontinuierlich	365	365



Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke pro Kapsel (mg)	Menge pro Packung (Kapseln)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Kapseln)
Pirfenidon (Jahr 1)	267	63	3 222
	267	252	
Pirfenidon (Folgejahre)	267	252	3 285

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Pirfenidon (Esbriet®) 63 Kapseln	885,78 €	772,96 € Rabatt nach § 130 Absatz 1 SGB V: 2,05 € Rabatt nach § 130a Absatz 1a SGB V: 110,77 € (16 %)
	3 451,07 €	3 005,91 € Rabatt nach § 130 Absatz 1 SGB V: 2,05 € Rabatt nach § 130a Absatz 1a SGB V: 443,11 € (16 %)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr	Kosten pro Einheit
Pirfenidon (Jahr 1)	Leberfunktionstest (ALT, AST und Bilirubin)	Vor Beginn der Behandlung mit Pirfenidon, in den ersten 6 Monaten der Therapie einmal monatlich, danach alle 3 Monate	9	0,75 €
Pirfenidon (Folgejahre)	Leberfunktionstest (ALT, AST und Bilirubin)	Alle 3 Monate	4	0,75 €

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Pirfenidon (Jahr 1)	38 473,82 €
Pirfenidon (Folgejahre)	39 200,07 €

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf der Homepage des Gemeinsamen Bundesausschusses am 15. März 2012 in Kraft.

Die tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Homepage des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 15. März 2012

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Hess

B. Bewertungsverfahren

6. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 14. September 2011 ein Dossier zum Wirkstoff Pirfenidon eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 4. Oktober 2011 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

7. Bewertungsentscheidung

8. Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V). § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Abs. 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drug nicht durchgeführt worden ist. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen.

Ausgehend von dieser gesetzlichen Vorgabe ist der G-BA nach Auswertung des Stellungnahmeverfahrens zu dem Ergebnis gelangt, dass bei Orphan Drugs das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien zu bestimmen ist. Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Pirfenidon, der durch die gesetzliche Regelung in § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V fingiert wird, hat der G-BA daher die Zulassung und die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers herangezogen und die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Abs. 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz bewertet.

9. Nutzenbewertung

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Pirfenidon, der durch die gesetzliche Regelung in § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V fingiert wird, hat der G-BA die Zulassung und die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers herangezogen und die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Abs. 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz bewertet. Auf die vom IQWiG erstellte und vom G-BA beauftragte Nutzenbewertung konnte in diesem Zusammenhang nicht abgestellt werden.

Der G-BA kommt nach den Beratungen des Unterausschusses „Arzneimittel“ zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zu den für die Zulassung relevanten Studien sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu folgendem Ergebnis:

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

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

5. Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels

Pirfenidon ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kap. § 12 Absatz 1 Nr. 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der in 5. Kap. § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Ausmaß des Zusatznutzens

Nicht quantifizierbar

Der G-BA stellt fest, dass die Ergebnisse zwischen den beiden für die Zulassung maßgeblichen Phase-III-Studien PIPF-004 und PIPF-006 inkonsistent sind. Beim primären

Endpunkt „Veränderung der forcierten Vitalkapazität (FVC)“ in Prozent des Sollwertes nach 72 Wochen gegenüber dem Ausgangswert war ein statistisch signifikanter Effekt von Pirfenidon feststellbar in Studie-004; dieser Effekt war jedoch nicht statistisch signifikant in Studie-006. Die Ergebnisse für die sekundären Endpunkte der Studien waren, bezogen auf die „Veränderung der 6-Minuten Gehstrecke nach 72 Wochen gegenüber dem Ausgangswert“, signifikant in Studie PIPF-006, nicht aber in Studie PIPF-004. Bezogen auf den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (PFS)“ waren sie in Studie PIPF-004 signifikant, nicht aber in Studie PIPF-006. Die Metaanalyse der gepoolten Daten aus beiden Studien zeigte allerdings einen statistisch signifikanten Effekt.

Es ist fraglich, inwieweit der primäre Endpunkt „Forcierte Vitalkapazität“ geeignet ist, um eine Aussage zu patientenrelevanten Endpunkten valide treffen zu können. Es liegen zwar Daten zum patientenrelevanten Endpunkt „Gesundheits-bezogene Lebensqualität“ vor, aber sie zeigen keine signifikante Verbesserung. Diese Daten sind gerade in einer palliativen Therapiesituation zur Einschätzung des patientenrelevanten Zusatznutzens von großer Bedeutung.

Darüber hinaus weist die idiopathische pulmonale Fibrose große Schwankungen im Krankheitsverlauf auf. Eine eindeutige Zuordnung der Patienten nach Schweregrad ist nicht möglich, insbesondere die Abgrenzung zur schweren Form ist fließend. Pirfenidon ist zugelassen für die Behandlung der leichten bis mittelschweren Ausprägung der idiopathischen pulmonalen Fibrose.

Zusammenfassend kommt der G-BA ausgehend von der Zulassung und den in den vorgenannten Studien beobachteten erwünschten und unerwünschten Wirkungen, sowie unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen, der mündlichen Anhörung als auch unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung, zu folgender Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens: ein Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datenlage dies zum derzeitigen Zeitpunkt nicht zulässt.

6. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Patienten mit leichter bis mittelschwerer idiopathischer pulmonaler Fibrose

Anzahl: ca. 6.000

7. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

8. Therapiekosten

Die Kostenberechnung ist eine rechnerische Darstellung und erfolgt auf Grundlage der Dosierungsangaben in der Fachinformation.

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Wirkstoff: Pirfenidon - Gemeinsamer Bundesausschuss

Page 1 of 2

Informationsarchiv | Frühe Nutzenbewertung (§ 35a SGB V)

Wirkstoff: Pirfenidon

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Pirfenidon
- **Handelsname:** Esbriet®
- **Therapeutisches Gebiet:** idiopathische pulmonale Fibrose
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** InterMune Deutschland GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.09.2011
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.12.2011
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 05.01.2012
- **Beschlussfassung:** Mitte März 2012

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2011-09-15-D-020)

- [Modul 1 \(208,9 kB\)](#)
- [Modul 2 \(121,5 kB\)](#)
- [Modul 3 \(966,1 kB\)](#)
- [Modul 4 \(1,6 MB\)](#)

Die Nutzenbewertung wurde am 15.12.2011 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(503,7 kB\)](#)

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 05.01.2012
- **Mündliche Anhörung:** 24.01.2012

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist per E-Mail an nutzenbewertung35a@g-ba.de zu übermitteln.

Die Datenmenge pro E-Mail ist technisch auf max. 20 MB begrenzt - bitte teilen Sie größere Anhänge ggf. auf mehrere E-Mails auf.

Die Betreffzeile der E-Mail sollte folgende Angaben enthalten: *Stellungnahme - Pirfenidon - 2011-09-15-D-020*

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III Word \(49,5 kB\)](#)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **05.01.2012** elektronisch an den G-BA (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Pirfenidon - 2011-09-15-D-020*) zu richten. Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln. Andere Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 24.01.2012 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 17.01.2012 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte März 2012). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Fußzeile

Stand: 15.12.11 [Letzte Änderungen \(als RSS-Feed\)](#)

10. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V



Mündliche Anhörung am 24.01.2012 um 11:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Pirfenidon**

Stand: 17.01.2012

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
 - insbes. Bewertung von Orphan Drugs
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie**
 - insbes. Ein- und Ausschluss von Studien
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**
 - insbes. Beurteilung von Endpunkten und unerwünschten Ereignissen
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Therapiekosten auch im Vergleich zur jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie**

11. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
InterMune Deutschland GmbH	05.01.2012
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	05.01.2012
Bundesverband der pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)	05.01.2012
Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)	05.01.2012
Erwachsenen Histiozytose X e.V. (EHX e.V)	21.12.2011

12. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name	Anmeldung
InterMune Deutschland GmbH	Hr. Dr. Leyck Dieken Hr. Dr. Zimmermann Hr. Glanemann Hr. Dr. Weber	05.01.2012
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	Hr. Dr. Throm Hr. Dr. Dintsios	10.01.2012
Bundesverband der pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)	Fr. Lietz Hr. Dr. Nitz	05.01.2012
Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)	Hr. Prof. Dr. Günther Hr. Prof. Dr. Behr	11.01.2012
Erwachsenen Histiozytose X e.V. (EHX e.V)	Fr. Kauschka Hr. Zühl	17.01.2012

13. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

14. Stellungnahme der InterMune Deutschland GmbH

Datum	05.01.2012
Stellungnahme zu	Pirfenidon/Esbriet®
Stellungnahme von	InterMune Deutschland GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
InterMune Deutschland GmbH	<p>Die vorliegende Einstufung des Zusatznutzens von Pirfenidon in der frühen Nutzenbewertung durch das IQWiG mit „<i>kein Zusatznutzen belegt</i>“ teilt InterMune nicht. Vielmehr ist InterMune der Überzeugung, dass Pirfenidon für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit leichter bis mittelschwerer IPF einen beträchtlichen Zusatznutzen bietet.</p> <p>InterMune wird im Teil 2 dieser Stellungnahme zu spezifischen Aspekten detailliert darlegen, an welchen Punkten es eine abweichende Sicht zum IQWiG-Gutachten einnimmt und diese ausführlich begründen. Zum Erhalt der Lesbarkeit hat InterMune zu diesen Aspekten die wesentlichen Änderungsvorschläge zu Kernpassagen eingefügt, diese sind sinnhaft auf die gesamte Nutzenbewertung anzuwenden. Dazu wird InterMune auch neue Daten und Publikationen vorlegen, um seine Aussagen zu substantieren. In seiner detaillierten Stellungnahme wird InterMune herausarbeiten und belegen, dass die vorliegende frühe Nutzenbewertung des IQWiGs erhebliche methodische Mängel und zum Teil Versäumnisse aufweist und folglich zu einer auch rechtlich fehlerhaften Bewertung kommt. Die wesentlichen</p>	<p>Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V). § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Abs. 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. VerfO niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen.</p> <p>Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung</p>

	<p>Gründe sind im Folgenden zusammengefasst aufgeführt.</p> <p>Umgang mit den Besonderheiten des „Orphan Drug Status“</p> <p>Das von InterMune eingereichte Dossier zu Pirfenidon ist das erste für ein Orphan Drug erstellte Dossier für die frühe Nutzenbewertung nach AMNOG. Diese Tatsache stellt für alle an der Nutzenbewertung Beteiligten eine große Herausforderung und große Verantwortung dar. Für die Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden hat der AMNOG-Gesetzgeber einige Sonderregelungen erlassen. Man mag über diese Ausnahmeregelungen unterschiedlicher Meinung sein, jedoch sind diese in der frühen Nutzenbewertung von Pirfenidon verbindlich zu beachten.</p> <p>Die frühe Nutzenbewertung des IQWiGs zu Pirfenidon setzt zum einen die Kernpunkte dieser gesetzlichen Norm nicht um, zum anderen kritisiert das Institut an mehreren Stellen der Nutzenbewertung, dass InterMune von eben diesen Ausnahmeregelungen Gebrauch macht. So wird in der frühen Nutzenbewertung des IQWiGs irreführenderweise der Eindruck erweckt, das</p>	<p>an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 11 innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Abs. 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.</p> <p>Ausgehend von den gesetzlichen Vorgaben ist der G-BA nach Auswertung des Stellungnahmeverfahrens zu dem Ergebnis gelangt, dass bei Orphan Drugs das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien zu bestimmen ist. Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Pirfenidon, der durch die gesetzliche Regelung in § 35a Abs.1 Satz 10 Halbs.1 SGB V fingiert wird, hat der G-BA daher die Zulassung und die Studien,</p>
--	--	---

	<p>Dossier von InterMune sei von minderer Qualität.</p> <p>Der Verstoß gegen die gesetzliche Kernvorgabe des § 35a Abs. 1 S. 10 SGB V (BMG 2011b), dass ein Zusatznutzen eines zugelassenen Orphan Drug als belegt gilt, ist evident, wenn man das Ergebnis des IQWiGs „<i>kein Zusatznutzen belegt</i>“ betrachtet. Hintergrund dieses offensichtlichen Rechtsverstößes ist, dass die gesetzgeberische Entscheidung, dass für zugelassene Orphan Drugs der Zusatznutzen als belegt gilt, nicht akzeptiert wird, sondern dass das IQWiG stattdessen das Dossier auf Nachweise eines Zusatznutzens prüft, die der pharmazeutische Unternehmer im Dossier gar nicht vorzulegen hat (§ 35a Abs. 1 S. 10, 2. Hs. i.V.m. Abs. 1 S. 3 Nr. 2, 3 SGB V (BMG 2011b)).</p> <p>In wesentlichen Punkten folgt das IQWiG in seiner Dossierbewertung der Darstellung von InterMune, zieht aber in seiner Zusammenfassung auf Basis einer mangelhaften methodischen Vorgehensweise gänzlich andere Schlussfolgerungen. So bestätigt das IQWiG prinzipiell die hohe Studienqualität der Zulassungsstudien und stellt die konsistenten Ergebnisse des Gehstreckentests dar. Auch in der Schadensbeurteilung bezüglich der Abwesenheit von vermehrten unerwünschten und schweren unerwünschten Ereignissen insgesamt, der Beurteilung der Daten zur Epidemiologie, des Fehlens einer zweckmäßigen Arzneimittelbehandlung als Vergleichstherapie, der</p>	<p>auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers herangezogen und die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Abs. 7 Nr. 1 bis 4 VerFO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz bewertet. Auf die vom IQWiG erstellte Nutzenbewertung auf Basis der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde in diesem Zusammenhang nicht abgestellt.</p>
--	--	--

	<p>Nichteignung der Lungentransplantation und Rehabilitation als nichtmedikamentöse Vergleichstherapie und des hohen therapeutischen Bedarfs folgt das IQWiG im Wesentlichen – abgesehen von einzelnen Detailabweichungen – den von InterMune gemachten Angaben.</p> <p>Die wesentlichen Kritikpunkte an der IQWiG-Nutzenbewertung sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nichtbeachtung eines großen Teils der Zulassungsstudien im Hinblick auf Zusatznutzen und Schadensbeurteilung, • Nichtakzeptanz von validierten Surrogatendpunkten • methodisch fragwürdige Kategorisierung von einzelnen Schadensunteraspekten mit einem neuartigen Konfidenzintervallkonzept. <p>Abschließend werden die Ergebnisse zum Zusatznutzen sowie zum Schaden in rechtlich unzulässiger Weise gegeneinander ‚abgewogen‘. Auch werden weitere wichtige Nutzendimensionen nicht richtig dargestellt oder ignoriert, obwohl sie bei Zulassungsbehörden und in Analysen der international anerkannten Cochrane Collaboration Berücksichtigung finden.</p>	<p>Der G-BA hat für seine Entscheidung zum Ausmaß des Zusatznutzens von Pirfinidon nicht den methodischen Vorschlag des IQWiG zur Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens (Anhang A der Nutzenbewertung zu Ticagrelor) zugrunde gelegt.</p>
--	--	--

Insgesamt berücksichtigt das IQWiG bei seiner Bewertung nur n= 345 von insgesamt n=1345 Patienten aus den Zulassungsstudien (entspricht 25,7% der Patienten).

Im Überblick:

Vergleichstherapie ‚best supportive care‘

Das IQWiG hat die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Pirfenidon im Vergleich zur ‚best supportive care‘ (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie vorgenommen. Das IQWiG trifft jedoch zu keiner Zeit eine den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin folgende Definition der ‚BSC‘. Dieser methodische Fehler wird besonders ersichtlich in der Berücksichtigung von Arzneimitteltherapien für die ‚best supportive care‘, welche für das Indikationsgebiet „leichte bis mittelschwere pulmonale Fibrose bei Erwachsenen“ nicht zugelassen sind.

Die gewählte Vergleichstherapie ‚best supportive care‘ in der Interpretation des IQWiGs entspricht weder den Vorgaben der AM-NutzenV noch der Verfahrensordnung des G-BA und ist daher als **nicht zweckmäßig** abzulehnen. Wie von InterMune vorgeschlagen, ist die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Pirfenidon im Vergleich zur Nichtbehandlung vorzunehmen.

Die Bewertung des Ausmaßes erfolgt auf der Grundlage der Zulassungsstudien.

6-Minuten-Gehtest (6MWT)

Die Ergebnisse des 6-Minuten-Gehstrecken-Tests sind vom IQWiG als patientenrelevanter Endpunkt akzeptiert worden. Die Verbesserungen der mit Pirfenidon behandelten Patienten stellen eine deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar, mithin einen erheblichen Zusatznutzen. Das IQWiG versäumt es, die signifikanten und klinisch relevanten direkten Mittelwertunterschiede zu würdigen. Zudem legt InterMune eine vertiefende, neue Arbeit zur Validierung sowie eine ergänzende Auswertung vor, um auch die klinische Relevanz der Responderanalyse zu unterstreichen. Die ebenfalls im Ticagrelorverfahren (A11-02) angewandte Methodik des IQWiG ist abzulehnen. Die vom IQWiG vorgenommene Wahrscheinlichkeitsbetrachtung ist rechtswidrig.

Forcierte Vitalkapazität (FVC)

Die Ergebnisse des primären Studienendpunktes FVC in den Zulassungsstudien sind vom IQWiG nicht betrachtet worden. InterMune belegt anhand einer aktuellen Publikation die klinische Relevanz des Surrogatendpunktes FVC für die Mortalität von Patienten mit leichter bis mittelschwerer IPF und fordert die Aufnahme und Berücksichtigung dieses wichtigen Parameters in die Nutzenbewertung. Unterstützend werden neue Daten zur Validierung

einer klinisch relevanten Veränderung eines Abfalls von $\geq 10\%$ der FVC und der MCID (*minimal clinically important difference*) vorgelegt, die die Bedeutung der kategorialen Auswertung dieser Nutzendimension nochmals unterstreichen. Drittens wird auch die enge Korrelation und Surrogatvalidierung der forcierten Vitalkapazität für die Beurteilung der Dyspnoe nochmals dargestellt, da diese vom IQWiG aus Sicht von InterMune ungenügend gewürdigt wurde.

Mortalität

InterMune stimmt der Betrachtungsweise des Parameters „Mortalität“ durch das IQWiG nicht zu, da die vorliegenden Studien in Bezug auf die „Mortalität“ als Sicherheitsparameter einen deutlichen Trend und bei der Sicherheitsbetrachtung der Anzahl der Patienten, die wegen IPF während der Behandlung versterben einen signifikanten Unterschied zugunsten von Pirfenidon aufzuzeigen. Die konsistente Darstellung eines verminderten Sterblichkeitsrisikos, wenn auch in der Gesamtbetrachtung aufgrund der kleinen Fallzahlen nicht signifikant, stellt eine beträchtliche Risiko-Reduktion durch Senkung der IPF-spezifischen Todesfälle dar.

Diese Beurteilung setzt sich fort im Zusammenhang mit der Schadensbeurteilung wegen Studienabbruchs: Behandlungsabbruch wegen Tod

ist signifikant seltener unter Pirfenidon-Therapie als unter Placebo (6 vs. 20 Patienten). Würde man dieses Ergebnis ignorieren, würde man ein Schadensrisiko der Placebo-Behandlung verschweigen.

Rechtlich ist zudem die frühe Nutzenbewertung an die Schadensbewertung der Zulassungsbehörde gebunden. Der AMNOG-Gesetzgeber hat in § 92 Abs. 2 S. 12 SGB V explizit seinen Willen ausgedrückt, dass Entscheidungen des G-BA den Bewertungen der Zulassungsbehörden (u.a.) zur Unbedenklichkeit nicht widersprechen dürfen. Dies ist entsprechend in der AM-NutzenV festgehalten (§ 7 Abs. 2 S. 6 AM-NutzenV). (BMG 2010; BMG 2011b)

Das vorliegende IQWiG-Ergebnis der frühen Nutzenbewertung zu Pirfenidon ist rechtswidrig, da es sich bei der Beurteilung der Zulassungsentscheidung zugrundeliegenden Studien (PIPF-004 und PIPF-006) im Ergebnis gegen die positive Nutzen-Risiko-Beurteilung der Zulassungsbehörde stellt.

Bei der Bewertung der unerwünschten Ereignisse ignoriert das IQWiG weitgehend die durch die Zulassungsbehörden erfolgte Abwägung der Schwere der Erkrankung und dem hohen Versorgungsbedarf des Krankheitsbildes. Bei der IPF handelt es sich um eine chronisch schwächende

und lebensbedrohliche seltene Erkrankung mit einer fortschreitenden schweren respiratorischen Störung und einer stark verkürzten Lebenserwartung. Der vergleichsweise geringe Schweregrad der gastrointestinalen und Haut- und Unterhautnebenwirkungen wird vom IQWiG rechtswidrig mit dem Nutzen abgewogen. Dabei greift das IQWiG auf eine nicht validierte Methodik aus Anhang A der Nutzenbewertung zu Ticagrelor zurück. Dies ist abzulehnen.

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Auch eine Validierung des progressionsfreien Überlebens (PFS) ist durch eine neuere Arbeit erfolgt: Das PFS ist nach Analyse der Cochrane Collaboration ein valider Surrogatendpunkt für die Mortalität. Die Bedeutung des PFS als ein Surrogatendpunkt für die Mortalität wird in dem spezifischen Teil nochmals mit zusätzlicher Literatur zur Validierung dieses Endpunktes begründet herausgearbeitet.

Kosten

Die Darstellung der Kosten sowie der Budgetauswirkung ist nur inkomplett durch das IQWiG vorgenommen worden. Weder hat das IQWiG die Berechnung der Kosten des zu bewertenden Arzneimittels für 2012 entsprechend der Arzneimittelpreisverordnung berechnen können,

	<p>noch ist es der anerkannt transparenten Darstellung von InterMune bezüglich der regelhaft entstehenden Kosten bei der Kalkulation gefolgt. Statt dessen wird eine theoretische Compliancerate von 100% angenommen.</p> <p>Das IQWiG folgt den vorgelegten epidemiologischen Zahlen weitestgehend, kann jedoch für 2012 keine Budgetauswirkungen daraus berechnen.</p> <p>InterMune beantragt, dass die von InterMune berechneten Jahrestherapiekosten mit 85% Compliancerate als die ‚regelhaft für die GKV entstehenden Kosten‘ berücksichtigt werden.</p>	
--	--	--

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	InterMune Deutschland GmbH	<p>Anmerkung:</p> <p>Die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist ein, wenn nicht gar der zentrale Ausgangspunkt der vorliegenden Nutzenbewertung.</p> <p>Über die Festlegung der Vergleichstherapie durch den G-BA, jedoch im Besonderen durch die Ausgestaltung und Interpretation dieser Vergleichstherapie durch das IQWiG, werden maßgebliche Studiendaten nicht berücksichtigt und zentrale Nutzenparameter verzerrt. Dies führt insgesamt zu einem erheblichen methodischen Mangel des IQWiG Berichtes.</p> <p>Im Folgenden wird dargelegt, warum die Wahl der Vergleichstherapie nicht zweckmäßig und die Beschreibung der Vergleichstherapie durch das IQWiG methodisch fehlerhaft ist.</p> <p>Die Fragestellung dieses Berichtes beschreibt das IQWiG wie folgt:</p>	<p>Ausgehend von den gesetzlichen Vorgaben gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 ist der G-BA nach Auswertung des Stellungnahmeverfahrens zu dem Ergebnis gelangt, dass bei Orphan Drugs das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien zu bestimmen ist. Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Pirfenidon, der durch die gesetzliche Regelung in § 35a Abs.1 Satz 10 Halbs.1 SGB V fingiert wird, hat der G-BA daher die Zulassung und die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen</p>

<p>S. 3, Z. 14-17;</p>		<p><i>„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.“</i></p>	<p>Unternehmers herangezogen und die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Abs. 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz bewertet. Auf die vom IQWiG erstellte Nutzenbewertung auf Basis der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen</p>
<p>S. 6, Z. 8-10</p>		<p><i>„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.“</i></p> <p>Für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist der § 6 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) vom 28. Dezember 2010 heranzuziehen. (BMG 2010) Der G-BA setzt diese Anforderungen im § 6, 5. Kapitel seiner Verfahrensordnung vom 20. Januar 2011 um. Hierzu führt er aus:</p> <p><i>§ 6 (2) Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben.</i></p> <p><i>Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.</i></p> <p><i>(3) Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V),</i></p>	<p>Vergleichstherapie wurde in diesem Zusammenhang nicht abgestellt.</p>

		<p><i>vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:</i></p> <ol style="list-style-type: none"><i>1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.</i><i>2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung erbringbar sein.</i><i>3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.</i><i>4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.</i><i>5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.</i> <p><i>(G-BA 2011b)</i></p>	
--	--	--	--

<p>S. 25, Z. 7-13</p>		<p>Es ist nun zu prüfen, ob die Vergleichstherapie „<i>best supportive care</i>“ den in der Rechtsverordnung als auch in der Verfahrensordnung festgelegten Anforderungen entspricht. Hierzu ist es notwendig, die Vergleichstherapie „<i>best supportive care</i>“ zu definieren.</p> <p>In dem vorliegenden Bericht ist folgende Definition der Vergleichstherapie „<i>best supportive care</i>“ zu finden:</p> <p><i>„Der G-BA hat für die Bewertung von Pirfenidon zur Behandlung von Patienten mit idiopathischer pulmonaler Fibrose folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt: ‚best supportive care‘.</i></p> <p><i>„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).“</i></p> <p>Die Beschreibung der Vergleichstherapie präzisiert das IQWiG weiter:</p>	
<p>S. 32, Z. 3-9</p>		<p><i>„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</i></p>	

<p>S. 31, Tab. 13</p>		<p><i>Patienten anpassbar angesehen werden, um als best supportive care zu gelten.“</i></p> <p>Diese Definition der Vergleichstherapie durch das IQWiG umfasst demnach insbesondere Arzneimittel, die zur Behandlung einer Verschlechterung der IPF geeignet sind. Das IQWiG wählt hierzu zum einen die in den Studien PIPF-004 und PIPF-006 nur zur Intervention erlaubte Medikation bei akuter respiratorischer Dekompensation bzw. bei IPF-Exazerbationen, zum anderen zählt das IQWiG hierzu die Begleitmedikation, die bei definierter Progression der IPF eingesetzt werden konnte. Per Studienprotokoll sollte dies nicht vor Woche 72 geschehen, ein vorzeitiger Einsatz nicht protokoll-gemäßer Medikation wurde als Protokollverletzung eingestuft.</p> <p><i>„Medikamentöse Begleitbehandlung</i></p> <p><i>Zur Behandlung der IPF waren folgende Therapien erlaubt:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Stoßtherapie mit Steroiden für akute respiratorische Dekompensation</i> - <i>Azathioprin oder Cyclophosphamid mit oder ohne Kortikosteroide bei IPF-Exazerbationen</i> - <i>Kortikosteroide, Azathioprin, Cyclophosphamid oder N-Acetylcystein bei definierter Progression der IPF“</i> <p>Es ist nun zu überprüfen, ob diese Medikation als Teil der „best supportive care“, als zweckmäßige Vergleichstherapie zur</p>	
---------------------------	--	---	--

		<p>Behandlung der leichten bis mittelschweren IPF geeignet ist.</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Stoßtherapie mit Steroiden für akute respiratorische Dekompensation</i> - <i>Azathioprin oder Cyclophosphamid mit oder ohne Kortikosteroide bei IPF-Exazerbationen</i> <p>Bei diesen beiden beschriebenen medikamentösen Therapieschemata handelt es nicht um eine Begleitmedikation, die zur Behandlung der leichten bis mittelschweren IPF eingesetzt wird, sondern um ein Therapieschema in einem Notfall oder bei Krankheitsverschlechterung. Damit handelt es sich bei dieser Intervention nicht um das zugelassene Anwendungsgebiet von Pirfenidon. Die Indikation, für die Pirfenidon in den vorgelegten Studien geprüft und später durch die EMA zugelassen wurde, ist die Behandlung der leichten bis mittelschweren idiopathischen pulmonalen Fibrose (Fachinformation Esbriet[®], Juli 2011, Pkt.. 4.1 (InterMune Deutschland GmbH 2011)), nicht aber die akute respiratorische Dekompensation, die IPF-Exazerbation oder die schwere idiopathische pulmonale Fibrose aufgrund einer akuten Progression der Erkrankung. Dies wäre ein Einsatz außerhalb des zugelassenen Anwendungsgebietes.</p> <p>Ergänzend hierzu sei angemerkt, dass weder ein Patient in der Studie PIPF-004 noch in der Studie PIPF-006 die Kriterien für die Definition einer IPF-Exazerbation oder einer Progression der Erkrankung (Studienreport PIPF-004: Seite 129; Studienreport PIPF-006: Seite 122 (InterMune Inc. 2009a; InterMune Inc. 2009b)) erfüllte; folgerichtig erhielt kein Patient die vom IQWiG im</p>	
--	--	--	--

<p>S. 25, Z. 26- 29</p>		<p>Rahmen von ‚BSC‘ angeführten Wirkstoffe als „<i>best supportive care</i>“. Hingegen wurden unter Verletzung des Studienprotokolls in Studie PIPF-004 unter Pirfenidon 32 Patienten (18.4%) und unter Placebo 34 Patienten (19,5%) Wirkstoffe im Sinne des vom IQWiG definierten ‚BSC‘ zugeführt. In Studie PIPF-006 waren es 28 Patienten (16,4%) vs. 34 Patienten (19,7%) unter Placebo. Für die Behandlung der leichten bis mittelschweren IPF sind diese Arzneimittel nicht zugelassen und daher nicht zweckmäßig.</p> <p>Damit verbleiben als potentielle zweckmäßige Vergleichstherapie als Bestandteil der „<i>best supportive care</i>“ nur die folgenden medikamentösen Interventionen:</p> <p><i>Kortikosteroide, Azathioprin, Cyclophosphamid oder N-Acetylcystein bei definierter Progression der IPF.</i></p> <p>Wie im von InterMune eingereichten Dossier dargelegt, haben die hier aufgezählten Medikamente weder eine Zulassung noch einen nachgewiesenen Nutzen in der Behandlung der leichten bis mittelschweren IPF. Dieses Ergebnis bestätigt das IQWiG in seiner Bewertung:</p> <p><i>„Das Institut folgt dem pU dahin gehend, dass in der vom pU recherchierten Literatur kein zugelassenes Arzneimittel mit nachgewiesenem Nutzen beschrieben wird....“</i></p> <p>In Ergänzung zum Dossier liegen aktuell neueste Erkenntnisse aus der vom <i>US-National Heart, Lung, and Blood Institute</i> durchgeführten PANTHER-IPF-Studie vor. Das <i>US-National Heart, Lung, and Blood Institute</i> teilte im Oktober 2011 mit, dass der Dreifachkombinationsarm (Prednison, Azathioprin und N-</p>	
---------------------------------	--	---	--

		<p>Acetylcystein) dieser Studie vorzeitig abgebrochen wurde. Hintergrund waren die Ergebnisse einer Sicherheitsanalyse der Dreifachtherapie vs. Placebo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erhöhte Mortalität 11% vs. 1% • Mehr Hospitalisierungen 9% vs. 8 % • Mehr schwere Nebenwirkungen 31% vs. 9% • Kein positiver Effekt der Triple-Therapie auf die Lungenfunktion <p>(NHLBI 2011)</p> <p>Dem IQWiG lagen diese Informationen zum Zeitpunkt der Bewertung vor und sollten in der Bewertung berücksichtigt werden. Interessanterweise werden diese potenziell schädlichen Arzneimittel weiterhin in der ‚BSC‘-Definition des IQWiG gelistet. Auch in den laut NICE (NICE 2011) inzwischen veralteten Guidelines der Britischen Thoraxgesellschaft (Bradley et al. 2008) wird im Gegensatz zum IQWiG vom Absetzen der Steroide und anderer immunsuppressiver Therapie gesprochen.</p> <p>Die Verfahrensordnung des G-BA ist zum Thema Arzneimittel als Vergleichstherapie eindeutig. Dazu führt § 6 (3) Nummer 2 aus: <i>„Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.“</i> (G-BA 2011b)</p>	
--	--	--	--

<p>S. 31, Tab. 13</p>		<p>Folgerichtig kann eine NAC oder Azathioprin-enthaltende Therapie nicht als ‚best supportive care‘ als Vergleichstherapie nach IQWiG-Definition gelten.</p> <p>Trotzdem soll auch hier die nicht-medikamentöse Begleitbehandlung nochmals auf die Eignung als „best supportive care“ angeschaut werden.</p> <p>Das IQWiG beschreibt die Bestandteile:</p> <p><i>„Nichtmedikamentöse Begleitbehandlung</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Sauerstoffgabe (optional)</i> - <i>Lungentransplantation (optional)“</i> 	
<p>S. 25, Z. 26- 29</p>		<p>Die Lungentransplantation setzt ein schweres Krankheitsstadium der IPF voraus. Daher liegt sie schon per definitionem außerhalb des zu bewertenden Anwendungsgebietes „leichte bis mittelschwere IPF“. <i>„Das Institut folgt dem pU dahin gehend, ... dass die Lungentransplantation als nichtmedikamentöse Therapieoption nur sehr begrenzt einsetzbar ist.“</i></p> <p>Lungentransplante sind nur für einen Bruchteil der Patienten verfügbar. Auch ist die Evidenzlage bezüglich des richtigen Transplantationszeitpunktes schwach und basiert ausschließlich auf retrospektiven Studien.</p> <p>Unabhängig von der sehr begrenzten Verfügbarkeit der Lungentransplantation entspricht die dazugehörige Evidenzlage</p>	

		<p>und das Anwendungsgebiet dieser Intervention nicht den Vorgaben der Verfahrensordnung des G-BA hinsichtlich einer Vergleichstherapie (§ 6 (3) Satz 1) (G-BA 2011b). Folgerichtig ist die Lungentransplantation als Bestandteil der Vergleichstherapie „<i>best supportive care</i>“ ungeeignet und als nicht zweckmäßig einzustufen.</p> <p>Zum Einfluss einer Langzeitsauerstofftherapie auf Morbidität und Mortalität bei Lungengerüsterkrankungen, speziell bei der IPF, liegen keine randomisierten und kontrollierten Studien vor. Eine retrospektiv durchgeführte amerikanische Untersuchung konnte keinen Überlebensvorteil zeigen (Douglas et al. 2000). Der Evidenzgrad der hierzu bisher vorliegenden Daten wird von den Autoren der deutschen Leitlinie zur Langzeitsauerstofftherapie lediglich als Grad C bewertet (Magnussen et al. 2001), von den Autoren der ATS/ERS/JRS/ALAT als ‚very low-quality‘ (ATS/ERS et al. 2011).</p> <p>Aufgrund der fehlenden Evidenzlage zur Behandlung der leichten bis mittelschweren IPF scheidet auch die Langzeitsauerstofftherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie aus. (§ 6 (3) Satz 1 VerfO G-BA (G-BA 2011b)) .</p> <p>Fazit:</p> <p>Die vom IQWiG beschriebene Vergleichstherapie ‚<i>best supportive care</i>‘ entspricht weder den Vorgaben der AM-NutzenV noch der Verfahrensordnung des G-BA und ist damit als nicht zweckmäßig einzustufen. Wie detailliert dargelegt, ist jeder einzelne Bestandteil der vom IQWiG benannten ‚<i>best supportive care</i>‘ nicht zweckmäßig. Daher kann aus Sicht von InterMune auch</p>	
--	--	---	--

<p>S. 22 Z. 8-11 + Tab. 12</p>		<p>nicht die Kombination oder die Zusammenlegung dieser Therapien zur ‚BSC‘ nicht als ‚zweckmäßig‘ eingestuft werden.</p> <p>Allein die fehlenden arzneimittelrechtlichen Zulassungen einzelner bisher genutzter medikamentöser Therapeutika im Anwendungsgebiet „leichte bis mittelschwere IPF“, die vom IQWiG als Bestandteil der ‚best supportive care‘ definiert werden, lassen eine Anwendung des Therapieschemas ‚best supportive care‘ als Vergleichstherapie nach heutiger Rechtslage nicht zu.</p> <p><i>Anmerkung</i></p> <p>Das IQWiG erkennt einen Hinweis auf einen Zusatznutzen von Pirfenidon an.</p> <p>Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens resultiert aus einer Gegenüberstellung dieses Zusatznutzens mit einem Beleg für einen größeren Schaden. Die hierin implizit liegende Abwägung der Schadenspotentiale von Pirfenidon mit nicht zweckmäßigen anderen Therapien ist rechtswidrig, weil für die ‚best supportive care‘ seitens des IQWiG keine Evidenz vorgelegt werden kann.</p> <p>Unterstützend ist auch die Entscheidung des Bundessozialgerichts heranzuziehen:</p> <p><i>„... In den oben wiedergegebenen Ausführungen des BSG kommt deutlich zum Ausdruck, dass jede Therapie ein Mindestmaß an belegter Qualität und Wirksamkeit aufweisen muss, um bei der Binnenauswahl zwischen mehreren Off-Label-Use-Therapien überhaupt mitberücksichtigt werden zu können. Es gibt keinen</i></p>	
--	--	---	--

<p>S. 22 Tab. 12</p> <p>S. 23 Z. 1 ff.</p>		<p><i>Anhaltspunkt dafür, dass dem Gesichtspunkt geringerer Beschwerden und geringerer Risiken ein derart großes Gewicht zukommen könnte, dass deshalb eine Therapie, die das Mindestanforderung an Belegen für ihre Qualität und Wirksamkeit nicht erfüllt, einer anderen Therapie, die als wirksam anerkannt ist, aber mehr Beschwerden und Risiken mit sich bringt, gleichwertig sein könnte. Mit anderen Worten: Bei der Auswahl zwischen zwei Therapien kann es auf die Frage geringerer oder größerer Beschwerden und Risiken nur ankommen, wenn für beide Therapien das Mindestanforderung an Belegen für ihre Qualität und Wirksamkeit erfüllt ist. Nur dann ist es entscheidend, ob beide Medikationen gleichermaßen unbedenklich sind oder ob sich durch eine unterschiedliche Darreichungsform die eine möglicherweise als vorteilhaft im Vergleich zur anderen erweist.“</i> (BSG v. 09.02.2011 – B 6 KA 53/10 B –, S. 5 f. des Umdrucks (BSG 2011))</p> <p>Übertragen auf die Konstellation der vorliegenden Nutzenbewertung bedeutet dies: Etwaige Vorteile einer vom IQWiG weiter zu definierenden ‚best supportive care‘, die eventuell einzusetzende Arzneimittel präzisiert, können hinsichtlich des Schadenspotenzials den Nutzen von Pirfenidon nicht aufwiegen, weil die im Rahmen der ‚BSC‘ ‚off-label‘ eingesetzten Arzneimittel schon die Mindestanforderungen an einen Wirksamkeitsbeleg in Form der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht erfüllen.</p> <p>Dass das IQWiG in Kenntnis aller vorliegenden Unterlagen trotzdem den Auftrag des Gemeinsamen Bundesausschuss nicht in rechtskonformer Weise umgesetzt hat und den G-BA möglicherweise nicht über die vorgenommene Spezifizierung der</p>	
--	--	--	--

<p>S. 46, Z. 15- 19</p>		<p>‚best supportive care‘ informiert hat, ist insofern verwunderlich, weil das IQWiG selbst feststellt:</p> <p><i>„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.“</i></p> <p><i>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.“</i></p> <p>Auch wenn das IQWiG eine klare Darlegung der ‚best supportive care‘ schuldig bleibt, folgert es trotzdem:</p>	
<p>S. 8 Z. 21- 22</p>		<p><i>„Dieses Therapieregime wird als hinreichend umfangreich und an die Bedürfnisse des Patienten anpassbar angesehen, um als ‚best supportive care‘ zu gelten.“</i></p> <p>Dieser Einschätzung folgt InterMune nicht. Eine nicht validierte, nicht zugelassene, nach den Maßstäben der evidenzbasierten Medizin nicht wirksame Therapie kann nicht als an den Bedürfnissen des Patienten anpassbar betrachtet werden. Hingegen deuten neuere Erkenntnisse darauf hin, dass ein solches medikamentöses Therapieregime potenziell ein erhöhtes</p>	

<p>S. 3 Z. 14-</p>		<p>Sterblichkeitsrisiko darstellt.</p> <p>Ferner widerspricht die Beschreibung der Vergleichstherapie dem IQWiG Methodenpapier 4.0 vom 23.09.2011. Dazu Seite 8 Nr. 3 im Methodenpapier:</p> <p><i>„Falls sich herausstellt, dass Studien mit der nötigen Qualität und Präzision generell fehlen, ist es die Kernaufgabe des Instituts, den Sachverhalt zu beschreiben mit der Schlussfolgerung, dass auf Basis der „gegenwärtig besten“ Evidenz keine sicheren Empfehlungen möglich sind.“</i> (IQWiG 2011a)</p> <p>Eine derartige, klare Aufarbeitung und Beschreibung der ‚best supportive care‘ als Vergleichstherapie ist im vorliegenden Dossier durch das IQWiG nicht erfolgt.</p> <p>Zweifelsohne sind für Festlegungen des G-BA oder des IQWiGs die gleichen, methodisch hohen Anforderungen an Evidenznachweis und Ergebnissicherheit wie an die zu bewertende Intervention zu fordern. Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund der weitreichenden Konsequenz einer Nutzenbewertung für Patientinnen und Patienten zu fordern. (vgl. Methodenpapier 4.0 des IQWiG (IQWiG 2011a)). Diesen Anforderungen hält die vom IQWiG beschriebene Vergleichstherapie ‚best supportive care‘ nicht stand.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Pirfenidon im Vergleich zu <i>einer Nichtbehandlung</i> als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei</p>	
------------------------	--	--	--

17		<p>Patienten mit leichter bis mittelschwerer idiopathischer pulmonaler Fibrose.</p> <p>Aufgrund der dargelegten rechtlichen und methodischen Fehler in der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist die zweckmäßige Vergleichstherapie von ‚<i>best supportive care</i>‘ auf Nichtintervention zu ändern. Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens hat somit vor dem Hintergrund einer Nichtbehandlung der leichten bis mittelschweren IPF zu erfolgen.</p>	
S. 3, Z. 26-29	InterMune Deutschland GmbH	<p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG beschreibt das Studiendesign für die zur Bewertung herangezogenen Studien wie folgt:</p> <p><i>„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.“</i></p> <p>Diese Darstellung ist sachlich falsch. Für die Beschreibung des Studiendesigns sind die jeweiligen Studienberichte maßgeblich. Sowohl der Studienreport PIPF-004 (S. 38 (InterMune Inc. 2009a)) als auch der Studienreport PIPF-006 (S. 36 (InterMune Inc. 2009b)) definieren als Prüfgegenstand die Überprüfung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pirfenidon als Monotherapie gegen Placebo alleine. Eine wie vom IQWiG beschriebene „<i>best supportive care</i>“ war nicht Gegenstand der klinischen Prüfung. Die vom Studienreport abweichende Interpretation des Prüfgegenstandes durch das IQWiG ist weder fachlich begründet</p>	

<p>S. 8, Z. 10-13</p> <p>(S. 9/10 Tab. 2 u. 3)</p>		<p>noch arzneimittelrechtlich zulässig.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>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 oder mit Placebo behandelt wurden.</p>	
<p>S. 7, Z. 20-24</p>	<p>InterMune Deutschland GmbH</p>	<p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG reduziert die zu bewertende Evidenzlage zu Pirfenidon unter anderem durch den Ausschluss der Studien SP2 und SP3. Im Folgenden wird dargelegt, warum diese Reduzierung sachlich und methodisch falsch ist und daher zu einer erheblichen Verzerrung des vorliegenden Berichtes führt.</p> <p>Die Nicht-Berücksichtigung von den Studien SP2 und SP3 begründet das IQWiG wie folgt:</p> <p><i>„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</i></p>	<p>Ausgehend von den gesetzlichen Vorgaben gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 ist der G-BA nach Auswertung des Stellungnahmeverfahrens zu dem Ergebnis gelangt, dass bei orphan drugs das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien zu bestimmen ist. Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Pirfenidon, der durch die gesetzliche Regelung in § 35a Abs.1 Satz 10 Halbs.1 SGB V fingiert wird, hat der G-BA daher die Zulassung und die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des</p>

	<p><i>eingesetzt wurde.“</i></p> <p>Die vom IQWiG aufgeführte Begründung ist methodisch nicht haltbar. Wie bereits erläutert, ist der Prüfgegenstand sowohl von PIPF-004 (Studienreport S. 38 (InterMune Inc. 2009b)) als auch von PIPF-006 (Studienreport S. 36 (InterMune Inc. 2009a)) die Überprüfung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pirfenidon als Monotherapie gegen Placebo alleine. Eine Prüfung der Kombinationsbehandlung Pirfenidon + ‚BSC‘ versus Placebo+ ‚BSC‘ hat nicht stattgefunden. Folgerichtig können die Studien SP2 und SP3 nicht über die Begründung des Nicht-Einsatzes einer ‚BSC‘ ausgeschlossen werden. Vielmehr handelt es sich bei der SP3 um eine im Studiendesign zu PIPF-004 und PIPF-006 vergleichbare Studie.</p> <p>Ein Ausschluss ist selbst nach IQWiG-Kriterien nicht richtig, da ähnlich wie in den Studien PIPF-004 und PIPF-006 auch die Studie SP3 eine „<i>best supportive care</i>“ nach IQWiG-Definition aufweist.</p> <p>Entgegen der Darstellung des IQWiG war in der Studien SP3 die Anwendung von Immunsuppressiva wie Azathioprin, Cyclophosphamid, d-Penicillamin, Methotrexat, Cyclosporin, Tacrolimus sowie Interferon zulässig, wenn diese in einem Notfall als notwendig angesehen wurden, um die Sicherheit des Patienten zu gewährleisten. (Clinical Study Report SP3 S. 71 (InterMune Inc. 2007))</p> <p>Weiterhin war auch die Medikation mit Prednisolon in einer Dosierung von mehr als 10mg/Tag erlaubt. (Clinical Study Report</p>	<p>Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers herangezogen und die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Abs. 7 Nr. 1 bis 4 VerFO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz bewertet. Auf die vom IQWiG erstellte Nutzenbewertung auf Basis der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde in diesem Zusammenhang nicht abgestellt.</p>
--	--	--

<p>S. 31, Z. 1 – S. 32, Z. 2</p>		<p>SP3 S. 68 (InterMune Inc. 2007)).</p> <p>Abweichend von den vorliegenden Studienreports kommt das IQWiG jedoch zu folgendem Schluss:</p> <p><i>„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.“</i></p> <p>Diese Schlussfolgerung ist unzutreffend und entspricht nicht dem Bericht der Studie SP3. Die vom IQWiG angeführten Restriktionen für den Einsatz von Prednisolon bei Exazerbationen, die auch für den Einsatz anderer Immunsuppressiva in SP3 galten, sind vergleichbar für die Anwendungsbeschränkungen einer ‚BSC‘ in den Studien PIPF-004 und PIPF-006.</p>	
<p>S. 31 Z. 1-2 u. S. 32 Z. 1-2</p>		<p>Darüber hinaus erhielten in der Studie SP3 14% der Patienten unter Pirfenidon bzw. 19% unter Placebo eine Sauerstofftherapie (Clinical Study Report SP3 S. 153 (InterMune Inc. 2007)). Der Anteil an Patienten mit Sauerstoffgabe in der Studie SP3 (15%) ist vergleichbar mit dem Anteil von Patienten, die in der Studie PIPF-004 Sauerstoff erhielten (InterMune Inc. 2009b). Ähnlich wie in den Studien PIPF-004 und PIPF-006 erfolgt auch in Studie SP3 die Anwendung einer ‚BSC‘ außerhalb des zugelassenen Indikationsgebietes für Pirfenidon.</p> <p>Zusammenfassend muss aus den vorliegenden Daten der Studie SP3 daher der Schluss gezogen werden, dass das IQWiG seine</p>	

<p>S. 7 Z. 10-12</p>		<p>eigenen Kriterien nicht konsistent anwendet. Ein Ausschluss der Studie SP3 mittels eines Kriterium „fehlende BSC“ wäre selbst damit nicht begründbar.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die identifizierten Studien des pU sind vollständig in die Nutzenbewertung einzubeziehen.</p>	
<p>S. 38, Z. 7-9</p>	<p>InterMune Deutschland GmbH</p>	<p>Anmerkung:</p> <p><i>„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.“</i></p> <p>Der Erhalt der Belastbarkeit und die Teilhabe und Ausübung von Aktivitäten des täglichen Lebens stellt einen nach § 2 Abs. 3 AM-NutzenV patientenrelevanten therapeutischen Effekt dar. Im Einvernehmen mit § 5 Abs. 7 AM-NutzenV handelt es sich um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens. Vor dem Hintergrund des Schweregrades der Erkrankung und der Abwesenheit einer zugelassenen Therapie stellt die signifikante und klinisch relevante geringere Abnahme der 6-Minuten-Gehstrecke unter Pirfenidon im Vergleich zu Placebo für Patienten mit leichter bis mittelschwerer IPF eine spürbare Verbesserung des Krankheitsverlaufs dar, die einer <i>„spürbaren Linderung der Erkrankung“</i> im Sinne von § 5 Abs. 7 Nr. 2 AM-NutzenV gleichsteht und damit einen beträchtlichen Zusatznutzen</p>	<p>Der G-BA stellt fest, dass die Ergebnisse zwischen den beiden für die Zulassung maßgeblichen Phase-III-Studien PIPF-004 und PIPF-006 inkonsistent sind. Beim primären Endpunkt „Veränderung der forcierten Vitalkapazität (FVC)“ in Prozent des Sollwertes nach 72 Wochen gegenüber dem Ausgangswert war ein statistisch signifikanter Effekt von Pirfenidon feststellbar in Studie-004; dieser Effekt war jedoch nicht statistisch signifikant in Studie-006. Die Ergebnisse für die sekundären Endpunkte der Studien waren, bezogen auf die „Veränderung der 6-Minuten Gehstrecke nach 72 Wochen gegenüber dem Ausgangswert“, signifikant in Studie PIPF-006, nicht aber in</p>

<p>S. 20, Z. 6-9</p>		<p>darstellt. (BMG 2010)</p> <p>Die vom IQWiG vorgenommene Herleitung des Ausmaßes und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene, unter Berücksichtigung von Endpunktkategorien und Effektgrößen unter Verwendung einer nicht validierten unklaren Methodik aus Anhang A der Nutzenbewertung A11-02 ist abzulehnen. Vielmehr ist die Einstufung des Zusatznutzens, wie oben aufgeführt, anhand der AM-NutzenV vorzunehmen, wie dies der G-BA ja auch in Abweichung von der IQWiG-Empfehlung in der frühen Nutzenbewertung von Ticagrelor getan hat (vgl. Tragende Gründe zum Beschluss vom 15.12.2011, S. 3 (G-BA 2011a)).</p> <p>Grundsätzlich ist festzustellen, dass die mittlere Änderung der 6-Minuten-Gehstrecke in der gepoolten Analyse der Studien PIPF-004 und PIPF-006 mit einer absoluten Differenz von 24 Meter ($p < 0,001$) für sich signifikant und klinisch relevant ist. Dieser Wert wird durch eigene Berechnungen des IQWiG gestützt:</p>	<p>Studie PIPF-004. Bezogen auf den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (PFS)“ waren sie in Studie PIPF-004 signifikant, nicht aber in Studie PIPF-006. Die Metaanalyse der gepoolten Daten aus beiden Studien zeigte allerdings einen statistisch signifikanten Effekt.</p>
<p>S. 38, Z. 22-23</p>		<p><i>„Eine Meta-Analyse der mittleren Änderung der Gehstrecke in den Studien PIPF-004 und PIPF-006 ergab eine Mittelwertdifferenz von 24 Metern“</i></p>	<p>Es ist fraglich, inwieweit der primäre Endpunkt „Forcierte Vitalkapazität“ geeignet ist, um eine Aussage zu patientenrelevanten Endpunkten valide treffen zu können. Es liegen zwar Daten zum patientenrelevanten Endpunkt „Gesundheits-bezogene Lebensqualität“ vor, aber sie zeigen keine signifikante Verbesserung. Diese Daten sind gerade in einer palliativen Therapiesituation zur</p>
<p>S. 38, Z. 24</p>		<p>Dieser Endpunkt ist im Studienprotokoll vordefiniert, und wird vom IQWiG gar nicht berücksichtigt. Laut IQWiG könne ‚die Relevanz nicht beurteilt werden‘.</p> <p>Da bereits die Mittelwertdifferenz der klinisch relevanten Veränderung (‚minimal important difference‘ =MCID) für die Gesamtgruppe entspricht (du Bois et al. 2011b), erfüllt dieser</p>	<p>Einschätzung des patientenrelevanten Zusatznutzens von großer Bedeutung.</p> <p>Darüber hinaus weist die</p>

<p>S. 39, Z. 1-3</p> <p>S. 38, Z. 38 – S. 39, Z. 3</p>		<p>Wert das Kriterium für die Einordnung ‚klinisch relevant‘ und ist damit bedeutsam.</p> <p>Dies kann aufgrund der neu vorgelegten Publikation mit den neuen Validierungen durch du Bois 2011 belegt werden. du Bois stellt 24 bis 45 Meter als MCID für eine relevante Verschlechterung der Gehstrecke fest (du Bois et al. 2011b). Somit liegt die in der gepoolten Analyse der Studien PIPF-004 und PIPF-006 ermittelte Mittelwertdifferenz von 24 Metern innerhalb der MCID und stellt damit für sich genommen bereits den Beleg eines patientenrelevanten Nutzens dar. Patienten ohne Pirfenidontherapie erleben eine klinisch relevante Verschlechterung im Vergleich mit Patienten unter Pirfenidontherapie.</p> <p>InterMune widerspricht der Herabstufung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens durch das IQWiG von ‚Beleg‘ auf ‚Hinweis‘ wegen eines ‚möglichen Verzerrungspotentials‘. Laut IQWiG stellt</p> <p><i>„Die Festlegung des Responsekriteriums post hoc ... 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.“</i></p> <p>InterMune legt eine ergänzende Auswertung vor, die dieses signifikante und patientenrelevante Ergebnis weiter untermauert.</p> <p>Diese Auswertung der kumulativen Response-Verteilung zeigt die</p>	<p>idiopathische pulmonale Fibrose große Schwankungen im Krankheitsverlauf auf. Eine eindeutige Zuordnung der Patienten nach Schweregrad ist nicht möglich, insbesondere die Abgrenzung zur schweren Form ist fließend. Pirfenidon ist zugelassen für die Behandlung der leichten bis mittelschweren Ausprägung der idiopathischen pulmonalen Fibrose.</p> <p>Zusammenfassend kommt der G-BA zu folgender Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens: ein Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datenlage dies zum derzeitigen Zeitpunkt nicht zulässt.</p> <p>Zudem ist anzumerken, dass die Methodik zur Operationalisierung des Zusatznutzens Gegenstand weiterer Diskussionen sein wird. Allgemeine Aspekte zum Anhang A der Nutzenbewertung von Ticagrelor sind daher nicht Teil dieses Stellungnahmeverfahrens zu Pirfenidon. Der G-BA trifft</p>
--	--	---	--

	<p>verzerrungsfreie Verbesserung der Gehstrecke im 6MWD-Test. Pirfenidon weist einen statistisch signifikanten Vorteil ($p < 0.009$) gegenüber Placebo bezüglich der geringeren Häufigkeit größerer Abfälle / kleinerer Verbesserungen auf. Der Ogive-Plot belegt die kontinuierliche Verbesserung der Gehstrecke, unabhängig von etwaigen Festlegungen des Responsekriteriums. Die konservative Festlegung von 50 m führt zu keiner Ergebnisunsicherheit oder gar zu Verzerrungen. (siehe Anlage I)</p> <p>Sowohl der ursprüngliche Endpunkt, als auch die Responderanalyse der Ergebnisse des 6-Minuten-Gehstrecken-Tests sind signifikant und klinisch relevant. Die erweiterten Analysen zeigen deutlich, dass es sich bei der Responderanalyse nicht um eine „<i>ergebnisgesteuerte Auswahl des Kriteriums</i>“ handelt. Die Ergebnisse des 6-Minuten-Gehstrecken-Tests sind daher unter Berücksichtigung allgemein studentypisch-vorhandener niedriger Verzerrungs-potenziale als Beleg eines beträchtlichen Zusatznutzens anzuerkennen.</p> <p>Zusätzlich ist formal anzumerken, dass das IQWiG im Rahmen der frühen Nutzenbewertung für Orphan Drugs weder eine entsprechend validierte Methodik darlegt noch die Legitimation besitzt, eine Herabstufung eines „Belegs“ auf einen „Hinweis“ vorzunehmen, da die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens im Sinne von Kap. 5 § 5 Abs. 4 VerfO G-BA zu quantifizieren ist. Insgesamt findet die Regelung bezüglich der Beurteilung der Wahrscheinlichkeit gemäß Kap. 5 § 12 Nr. 1 VerfO G-BA auf Orphan Drugs keine Anwendung, so dass im Rahmen der frühen Nutzenbewertung eines Orphan Drug weder der Zusatznutzen zu hinterfragen noch seine Wahrscheinlichkeit zu quantifizieren ist, sondern allein das Ausmaß des Zusatznutzens gem. Kap. 5 § 5</p>	<p>seine Entscheidung in diesem Verfahren nicht auf Basis der vorgeschlagenen Methodik des IQWiG.</p>
--	--	---

<p>S. 22 Tab. 12</p>		<p>Abs. 7 Verfo G-BA zu kategorisieren ist. Dementsprechend fordert der Einleitungstext zu Abschnitt 4.4.4 des Moduls 4 keine Angaben zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens, sondern nur zu seinem Ausmaß und zur Spezifizierung von Patientengruppen. (G-BA 2011b)</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>In Übereinstimmung mit § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV (BMG 2010) ist der Zusatznutzen von Pirfenidon in Bezug auf die Ergebnisse des 6-Minuten-Gehstrecken-Test als beträchtlich einzustufen.</p> <p>Die Herabstufung der Aussagekraft der Ergebnisse des 6-Minuten-Gehstrecken-Tests durch das IQWiG von ‚Beleg‘ auf ‚Hinweis‘ ist aus den dargelegten Gründen zurückzunehmen. Vielmehr bestätigen die direkte Endpunktanalyse auf Basis der Mittelwertvergleiche sowie neue Daten der zusätzlichen Responderanalyse die Aussagekraft des Ergebnisses. Das Ergebnis des 6-Minuten-Gehstrecken-Tests ist daher im Falle einer Quantifizierung als ‚Beleg‘ einzustufen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen</p>	<p>Der G-BA hat das Ausmaß des Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Inkonsistenz der Studienergebnisse und der fraglichen Aussagekraft des Endpunkts Forcierte Vitalkapazität aufgrund der fehlenden eindeutigen wissenschaftlichen Datenlage als nicht quantifizierbar eingestuft.</p>
<p>S. 38, Z. 28 –</p>	<p>InterMune Deutschland</p>	<p>Ergänzende Anmerkungen zur Literatur:</p>	

30	GmbH	<p>Im Dossier Modul 4, S 70, Z. 20-25 war eine Arbeit von Swigris et al. 2011 zitiert (Swigris et al. 2011). Unbeabsichtigt wurde eine falsche Quellenangabe gemacht. Korrekt wäre an dieser Stelle Swigris et al. 2010 gewesen (Swigris et al. 2010).</p> <p><i>Swigris, J.J., Wamboldt, F.S., Behr, J., du Bois, R.M., King, T.E., Raghu, G., & Brown, K.K. 2010. The 6 minute walk in idiopathic pulmonary fibrosis: longitudinal changes and minimum important difference. Thorax, 65, (2) 173-177 available from: PM:19996335</i></p> <p>Auch Holland und Hill 2008 sind unbeabsichtigt als falsche Quelle angegeben worden (Holland et al. 2008). Korrekt wäre Holland et al. 2009 gewesen (Holland et al. 2009):</p> <p><i>Holland, A.E., Hill, C.J., Conron, M., Munro, P., & McDonald, C.F. 2009. Small changes in six-minute walk distance are important in diffuse parenchymal lung disease. Respir Med, 103, (10) 1430-1435 available from: PM:19477109</i></p> <p>Beide Arbeiten unterstützen die von InterMune vorgeschlagene und in den Auswertungen berücksichtigte Festlegung der MCID beim 6MWT.</p>	
S. 34, Z. 20-25 S. 41, Z. 2-5	InterMune Deutschland GmbH	<p>Anmerkung:</p> <p>InterMune stimmt dem Ausschluss der forcierten Vitalkapazität (FVC) als Endpunkt für die weitere Bewertung durch das IQWiG nicht zu.</p> <p>Die FVC/VC ist ein patientenrelevanter Parameter, der in allen</p>	Der G-BA stellt fest, dass die Ergebnisse zwischen den beiden für die Zulassung maßgeblichen Phase-III-Studien PIPF-004 und PIPF-006 inkonsistent sind. Beim primären Endpunkt „Veränderung der forcierten Vitalkapazität (FVC)“ in Prozent des Sollwertes

<p>S. 45; Z. 1-8</p>		<p>Phase III-Studien zu Pirfenidon zum Einsatz kam. Dieser Parameter wird von den Zulassungsbehörden weltweit als primärer Endpunkt für Studien zur IPF anerkannt und eingesetzt (Zulassung von Pirfenidon in Japan, China, zur Zeit laufende Phase III Programme in den USA mit Pirfenidon und BIBF 1120 (ClinicalTrials.gov 2011).</p> <p>Insbesondere wurde die Änderung der FVC unter Behandlung mit Pirfenidon von der EMA im Zulassungsverfahren als Hauptparameter zur Beurteilung der Wirksamkeit akzeptiert. Dabei hatte InterMune bereits frühzeitig im Rahmen der Planung der Phase III-Studien einen Scientific Advice der European Medicines Agency u.a. zu dieser Frage der Eignung von FVC als primärer Endpunkt eingeholt und die Antwort der Zulassungsbehörde erhalten: <i>„CHMP agrees that FVC is a suitable primary endpoint. ...“</i> (EMEA/CHMP/SAWP/337554/2005, Procedure No. EMEA/H/SA/611/1/2005/PA/III (EMA 2005)). Vor dem Hintergrund, dass eine die Studienplanung unterstützende Beratung zu Studien und zur zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA – unter Beteiligung ggf. einer Zulassungsbehörde - gemäß § 35a Abs. 7 SGB V (BMG 2011b) zum damaligen Zeitpunkt nicht möglich war, muss das Verfahren der frühen Nutzenbewertung zumindest solange die der G-BA-Nutzenbewertung vorgreiflichen Zulassungsentscheidung (BSG vom 31.05.2006 – B 6 KA 13/05 R (BSG 2006)) zugrundeliegenden älteren Beurteilungen zu Endpunkten und Vergleichstherapien anerkennen, bis eine Beratung zu diesen Fragen durch den G-BA vor der Durchführung von Zulassungsstudien im Jahr 2011 praktisch möglich wurde.</p>	<p>nach 72 Wochen gegenüber dem Ausgangswert war ein statistisch signifikanter Effekt von Pirfenidon feststellbar in Studie-004; dieser Effekt war jedoch nicht statistisch signifikant in Studie-006. Die Ergebnisse für die sekundären Endpunkte der Studien waren, bezogen auf die „Veränderung der 6-Minuten Gehstrecke nach 72 Wochen gegenüber dem Ausgangswert“, signifikant in Studie PIPF-006, nicht aber in Studie PIPF-004. Bezogen auf den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (PFS)“ waren sie in Studie PIPF-004 signifikant, nicht aber in Studie PIPF-006. Die Metaanalyse der gepoolten Daten aus beiden Studien zeigte allerdings einen statistisch signifikanten Effekt.</p> <p>Es ist fraglich, inwieweit der primäre Endpunkt „Forcierte Vitalkapazität“ geeignet ist, um eine Aussage zu patientenrelevanten Endpunkten valide treffen zu können. Es liegen zwar Daten zum patientenrelevanten Endpunkt</p>
--------------------------	--	---	--

		<p>Rechtlich hat der AMNOG-Gesetzgeber in § 92 Abs. 2 S. 12 SGB V explizit seinen Willen ausgedrückt, dass Entscheidungen des G-BA den Bewertungen der Zulassungsbehörden (u.a.) zur Wirksamkeit nicht widersprechen dürfen. § 7 Abs. 2 S. 6 AM-NutzenV übernimmt diese rechtliche Vorgabe und statuiert: „Die Bewertung darf den Feststellungen der Zulassungsbehörde über Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels nicht widersprechen“. (BMG 2010; BMG 2011b) Könnten im Rahmen der frühen Nutzenbewertung aber die von den Zulassungsbehörden akzeptierten Endpunkte (hier: FVC) verworfen werden, könnte - unabhängig von der Vergleichstherapie - die frühe Nutzenbewertung zum Ergebnis eines mangels Wirksamkeitsbelegs nicht belegten Nutzens gelangen und würde damit rechtswidrig der Zulassung widersprechen. Damit ist der primäre Endpunkt FVC im Rahmen der frühen Nutzenbewertung also schon aus Rechtsgründen zu akzeptieren.</p> <p>Auch der weltweite Konsens der Fachgesellschaften hebt den Wert der FVC als wichtigen Prädiktor der Mortalität hervor. (ATS/ERS et al. 2011) Entsprechend hebt InterMune diesen Aspekt im Modul 4 Abschnitt 4.4.4. (Seiten 52-54) deutlich hervor.</p> <p>Es ist unklar, warum das IQWiG diesen Parameter nicht als wichtigen Surrogatendpunkt der Mortalität akzeptiert. Im Gegensatz zur Einschätzung des IQWiG zeigen die Ergebnisse der neuen Auswertung von du Bois 2011 sehr wohl, dass wie auch von den Fachgesellschaften unterstrichen und im Dossier dargestellt der FVC als wichtiger Prädiktor anerkannt werden muss. (du Bois et al. 2011a)</p>	<p>„Gesundheits-bezogene Lebensqualität“ vor, aber sie zeigen keine signifikante Verbesserung. Diese Daten sind gerade in einer palliativen Therapiesituation zur Einschätzung des patientenrelevanten Zusatznutzens von großer Bedeutung.</p> <p>Darüber hinaus weist die idiopathische pulmonale Fibrose große Schwankungen im Krankheitsverlauf auf. Eine eindeutige Zuordnung der Patienten nach Schweregrad ist nicht möglich, insbesondere die Abgrenzung zur schweren Form ist fließend. Pirfenidon ist zugelassen für die Behandlung der leichten bis mittelschweren Ausprägung der idiopathischen pulmonalen Fibrose.</p> <p>Zusammenfassend kommt der G-BA zu folgender Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens: ein Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datenlage dies</p>
--	--	--	---

<p>S.44 Z.23</p>		<p>Aus Sicht von InterMune erfüllt der FVC die im DIMDI Bericht 91 erwähnten drei Validierungsanforderungen (Biologische Plausibilität, qualitativ und quantitativ gleichgerichtete Veränderung des klinischen Endpunkts, Wirkungsnachweis im Rahmen von RCT). (Mangiapane et al. 2009) InterMune betrachtet die FVC auch deshalb als geeigneten Surrogatparameter, da zusätzlich neue Belege in Form der Ergebnisse einer neuen Publikation von du Bois et al. Vorgelegt werden (du Bois et al. 2011a). In dieser Arbeit wird festgestellt, dass ein Abfall von $\geq 10\%$ der FVC die Mortalität in den folgenden 12 Monaten um das 4,78 fache im Vergleich zu IPF-Patienten mit einem Abfall von unter 5% erhöht. Eine Abnahme der FVC zwischen 5 und 10% war mit einem mehr als zweifach erhöhten Mortalitätsrisiko behaftet.</p> <p>Die Ergebnisse dieser Validierungsstudie belegen, dass die Änderung der FVC (in % des Sollwertes) ein zuverlässiger und empfindlicher Parameter zur Beurteilung der Lungenfunktion bei IPF-Patienten ist und dass die 24-Wochen-Änderung der FVC im Hinblick auf die 1-Jahres-Mortalität prädiktiven Wert besitzt. Folgerichtig sind damit die Ergebnisse zur FVC aus den vorgelegten Studien PIPF-004 und PIPF-006 für die Nutzenbewertung von Pirfenidon zu berücksichtigen. Auch die Forderung des IQWiG nach der Darstellung <i>„einer Korrelation zwischen Effekten einer Intervention auf das Surrogat und den patienten-relevanten Endpunkt wird dargestellt.“</i></p> <p>Die Studie PIPF-004, die gepoolte Analyse der Studien PIPF-004 und PIPF-006 zeigten bezüglich der Abnahme der FVC signifikant bessere Ergebnisse im Vergleich zu Placebo ($p=0,001$, $p=0,003$).</p>	<p>zum derzeitigen Zeitpunkt nicht zulässt.</p>
----------------------	--	--	---

<p>S. 44, Z. 23-2</p>		<p>(Noble et al. 2011)</p> <p>Da weiter in der Arbeit von du Bois et al. (2011a) nachgewiesen wurde, dass die kategoriale Änderung der FVC mit der 1-Jahresmortalität korreliert, kann die kategoriale Abnahme der FVC $\geq 10\%$ in der gepoolten Analyse der Studien PIPF-004 und PIPF-006 als Surrogatendpunkt für die Mortalität herangezogen werden.</p> <p>So zeigte die kategoriale Abnahme der FVC $\geq 10\%$ in der gepoolten Analyse der Studien PIPF-004 und PIPF-006 unter Pirfenidon ein signifikant besseres Ergebnis als mit Placebo: eine FVC-Abnahme um $>10\%$ hatten 74 (21%) mit Pirfenidon behandelte Patienten im Vergleich zu 106 (31%) Patienten unter Placebo ($p=0,003$). (Noble et al. 2011) Dies ist ein patientenrelevantes Ergebnis mit einem bedeutsamen Nutzen.</p> <p>Da die kategoriale Abnahme der FVC $\geq 10\%$ für die Auswertung der Studien PIPF-004 und PIPF-006 präspezifiziert war, ist sie auch grundsätzlich für die Auswertung von patientenrelevanten Endpunkten in Subgruppenanalysen zu berücksichtigen. Die Auswertung des Abfalls der FVC um $\geq 10\%$ ist auch in der Fachinformation von Pirfenidon enthalten und damit ein validierter regulatorischer Wirksamkeitsparameter (s.o. zur Bindung des G-BA an die Beurteilungen der Zulassungsbehörde).</p> <p>Weiterhin wurde die „<i>minimal clinically important difference</i>“ (MCID) bestimmt, indem Veränderungen der FVC mit Veränderungen der Lebensqualität, der Dyspnoe und der Mortalität korreliert wurden.</p>	
---------------------------	--	---	--

<p>S. 45, Z. 30- 32</p>		<p>Von den Autoren (du Bois et al. 2011a) wurde für die FVC eine MCID von 2-6% ermittelt. InterMune übermittelt dem G-BA eine neue Analyse zur kumulativen Responder-Verteilung des Abfalls der FVC: Aus dieser Verteilung geht eindeutig hervor, dass die Verbesserungen systematisch zwischen den Patientengruppen bestehen, unabhängig von eventuellen kategorialen Zuordnungen (siehe Anlage II).</p> <p>Eine Analyse der absoluten Differenz für die Abnahme der FVC in den gepoolten Daten der Studien PIPF-004 und PIPF-006 zwischen Pirfenidon und Placebo ergab nach 72 Wochen 2,5% ($p=0,005$) und lag damit im Bereich der klinisch bedeutsamen minimalen Differenz (MCID) von 2-6%.</p> <p>Diese Differenz zwischen Pirfenidon und Placebo war bereits schon nach 24 Wochen mit 2,7% signifikant ($p<0,001$) und blieb es auch in den folgenden Wochen 36, 48 und 60. (Noble et al. 2011)</p> <p>Sowohl aus der geringeren Häufigkeit von MCID-Veränderungen der FVC unter Pirfenidon im Vergleich zu Placebo als auch dem geringeren mittleren Abfall der FVC, der im Bereich der MCID liegt, ergeben sich Belege für einen bedeutsamen Zusatznutzen für Pirfenidon.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>InterMune hat eine Studie zur Validierung der FVC als Surrogatparameter vorgelegt, so dass dieser Studienendpunkt zur Bewertung der Mortalität herangezogen werden kann. Pirfenidon zeigt bezüglich des Endpunktes FVC einen</p>	
---------------------------------	--	---	--

		beträchtlichen Nutzen.		
S. 34, Z. 20- 25		<p>Das IQWiG moniert, dass durch InterMune ‚im Dossier keine Studien zum Zusammenhang zwischen FVC und dem Symptom Dyspnoe‘ vorgelegt werden. Diese Arbeiten reicht InterMune nach Erscheinen einer Publikation von du Bois et al (2011a) ein. Diese beschreibt eine deutlich erkennbare Korrelation zwischen FVC (in % des Sollwertes) und dem ‚University of California Shortness of Breath questionnaire‘ (UCSD SOB)- Score sowohl bezüglich absoluter Werte als auch bezüglich der Veränderungen nach 24 Wochen. Der Zusammenhang, der in der Publikation von du Bois dargelegt wird, zeigt sich auch in konsistenter Weise in den klinischen Studien bei Betrachtung der 24-Wochen-Ergebnisse:</p> <p>Die mittlere Veränderung des UCSD SOB Scores nach Placebo liegt in den Studien zwischen 5 und 7.5, so dass damit gemäß der Publikation eine mittlere Reduktion der FVC zwischen 2 und 5 einhergehen müsste (mit einem Trend zu der oberen Grenze aufgrund der in der Publikation gewählten Kategorien für die Score-Veränderungen), was mit einer Senkung des FVC um 4 bis 4.5 auch tatsächlich der Fall gewesen ist. (du Bois et al. 2011a)</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>InterMune hat eine Studie zur Korrelation der FVC als Surrogatparameter mit dem Symptom ‚Dyspnoe‘ vorgelegt, so dass dieser Studienendpunkt zur Bewertung der signifikanten Reduktion im Sinne eines bisher nicht erreichten Therapieverbesserung und therapierlevanten Nutzens herangezogen werden kann.</p>		
S. 44, Z. 26 – 33				
S. 44 Z. 23- 25				

S. 44, Z. 29	InterMune Deutschland GmbH	<p>Anmerkung:</p> <p><i>„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.“</i></p> <p>Ergebnisse zur Dyspnoe insgesamt wurden umfassend präsentiert. Grundsätzlich ist in Betracht zu ziehen, dass Dyspnoe die subjektiv empfundene Atemnot beziehungsweise eine erschwerte Atmung beschreibt. Entsprechend wurden in den Studien die subjektiven Erfahrungen des Patienten mittels eines Fragebogens (UCSD SOB) erhoben. Diese Wahrnehmungen werden somit von zahlreichen individuellen Faktoren beeinflusst, zu denen u. a. die psychische Verfassung, die kulturellen und sprachlichen Besonderheiten der Übersetzungen und weitere Faktoren zählen. Der hohe Subjektivitätsgrad dieses Parameters und dessen Sensitivität zu diversen, nicht-kontrollierbaren Einflussfaktoren führt zwangsläufig zu einer vergleichsweise hohen Variabilität sowohl interindividuell (mit Variationskoeffizienten in der Größenordnung von 65 bis 75%) als auch zwischen verschiedenen Erhebungen innerhalb eines Patienten im zeitlichen Verlauf. Entsprechend müsste eine klinische Studie eine sehr hohe Patientenzahl einschließen, um bezüglich dieses Parameters eine adäquate Power zu erreichen.</p> <p>Dies berücksichtigend ist es eine berechtigte und begründete Anforderung an die vorliegenden Studien, für diesen sekundären</p>	

		<p>Wirksamkeitsparameter einen Trend aufzuzeigen. Eine solche Evidenz hinsichtlich eines Vorteils von Pirfenidon gegenüber Placebo wurde durch die Meta-Analyse klar bestätigt. Die Mittelwertsdifferenz zwischen Pirfenidon und Placebo ergab sich zu -2.6 mit einem 95%-Konfidenzbereich von [-6.5, 1.3].</p> <p>Wie zuvor dargelegt zeigt die Publikation von du Bois et al. (2011a) eine deutlich erkennbare Korrelation zwischen FVC (in % des Sollwertes) und dem UCSD SOB Score. Die in den Studien konsistente mittlere Veränderung des UCSD SOB Scores unter Placebo liegt in den Studien zwischen 5 und 7.5, so dass damit gemäß der Publikation eine mittlere Reduktion der FVC zwischen 2 und 5 einhergehen müsste (mit einem Trend zu der oberen Grenze aufgrund der in der Publikation gewählten Kategorien für die Score-Veränderungen).(du Bois et al. 2011a)</p> <p>Tatsächlich wurde in den Studien eine Senkung der FVC um 4 bis 4.5 nach 24-wöchiger Placebo-Behandlung beobachtet. Die Bedingungen der Studien erscheinen also vergleichbar zu jenen in der Publikation, so dass die dort gefundenen Erkenntnisse bezüglich der Zusammenhänge zwischen FVC und Dyspnoe übertragbar sind. Die FVC-Reduktionen nach 24-wöchiger Behandlung mit Pirfenidon betragen lediglich 1.4 bis 1.7 und liegen damit eindeutig unterhalb der Werte, die unter der Hypothese der Nicht-Wirksamkeit von Pirfenidon zu erwarten gewesen wären. Entsprechend wurden auch signifikante Unterschiede bezüglich FVC zwischen Pirfenidon und Placebo bereits nach 24 Wochen gefunden und im UCSB SOB Fragebogen abgebildet.</p> <p>Die Veränderung der beiden Parameter (FVC und UCSD SOB</p>	
--	--	---	--

		<p>Scores) verstärken sich in konsistenter Weise nach 72-wöchiger Behandlung innerhalb jeder Behandlungsgruppe, wobei die Differenz zwischen Pirfenidon und Placebo bezüglich beider Parameter zunimmt.</p> <p>Es lässt sich also zusammenfassend feststellen:</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>InterMune hat durch die neu vorgelegte Publikation von du Bois et al. demonstriert, dass FVC als Surrogatparameter auch für den auf rein subjektiver Basis erfassten Morbiditätsparameter Dyspnoe ein valider Surrogatparameter ist. (du Bois et al. 2011a) Die in den klinischen Studien direkt und über Surrogatendpunkte beobachteten Behandlungsunterschiede zwischen Pirfenidon und Placebo beim Symptom ‚Dyspnoe‘ dokumentieren, dass Pirfenidon eine bisher nicht erreichte Therapieverbesserung und einen therapielevanten Nutzen für Patienten mit leichter bis mittelschwerer IPF darstellt.</p>	
<p>S. 37, Z. 16-17</p> <p>S. 38, Z. 1-5</p> <p>S. 45, Z. 9 -27</p>	<p>InterMune Deutschland GmbH</p>	<p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG hat das progressionsfreie Überleben nicht in die Nutzenbewertung mit einbezogen, weil es diesen Parameter als einen nicht validierten Surrogatparameter für die Gesamtsterblichkeit ansieht.</p> <p>InterMune widerspricht der Einschätzung des IQWiG und beantragt die Einbeziehung des progressionsfreien Überlebens in die Nutzenbewertung als Surrogatparameter für die Mortalität. InterMune weist auf eine Einschätzung der international</p>	<p>Der G-BA stellt fest, dass die Ergebnisse zwischen den beiden für die Zulassung maßgeblichen Phase-III-Studien PIPF-004 und PIPF-006 inkonsistent sind. Beim primären Endpunkt „Veränderung der forcierten Vitalkapazität (FVC)“ in Prozent des Sollwertes nach 72 Wochen gegenüber dem Ausgangswert war ein statistisch signifikanter Effekt von Pirfenidon</p>

		<p>anerkannten Cochrane Collaboration hin und fügt zusätzlich zwei neue wissenschaftliche Arbeiten zur Validierung des progressionsfreien Überlebens als Surrogatparameter für die Gesamtsterblichkeit bei Patienten mit IPF bei, die zum Zeitpunkt der Einreichung noch nicht publiziert waren (du Bois et al. 2011a; Nunes et al. 2011).</p> <p>In einer dem IQWiG vorliegenden aktuellen Übersichtsarbeit der Cochrane Collaboration (Spagnolo et al. 2010) zur Wirksamkeit einer Therapie der IPF mit nicht steroidalen Wirkstoffen wird das progressionsfreie Überleben als kombinierter Endpunkt bestehend aus Gesamtmoralität und einer $\geq 10\%$ Abnahme der Vitalkapazität definiert. Die Therapien werden entsprechend bewertet. Ohne Zweifel ist die Vorgehensweise der Cochrane Collaboration zu beachten, wenn wie vom Gesetzgeber gefordert ‚Grundlage der Bewertung die internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin‘ sein sollen (vgl. § 35a Abs 1 S7 Nr. 2 SGB V (BMG 2011b)).</p> <p>Der Autor bei Cochrane argumentiert, dass die Stabilisierung der Erkrankung neben der Verringerung der Mortalitätsrate das wichtigste Therapieziel bei Patienten mit IPF ist. Das IQWiG hat die Cochrane-Übersichtsarbeit zwar aufgeführt, die Ergebnisse der Cochrane- Metaanalyse zum progressionsfreien Überleben aber nicht gewürdigt. Spagnolo et al. (2010) berechnen für das progressionsfreie Überleben (PFS) eine Hazard Ratio von 0,70 zugunsten von Pirfenidon ($p=0,002$, Konfidenzintervall 0.56; 088). Die Autoren schlussfolgern: “Pirfenidone significantly reduced the risk of disease progression by 30%“.</p> <p>Auch eine Validierung des progressionsfreien Überlebens ist</p>	<p>feststellbar in Studie-004; dieser Effekt war jedoch nicht statistisch signifikant in Studie-006. Die Ergebnisse für die sekundären Endpunkte der Studien waren, bezogen auf die „Veränderung der 6-Minuten Gehstrecke nach 72 Wochen gegenüber dem Ausgangswert“, signifikant in Studie PIPF-006, nicht aber in Studie PIPF-004. Bezogen auf den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (PFS)“ waren sie in Studie PIPF-004 signifikant, nicht aber in Studie PIPF-006. Die Metaanalyse der gepoolten Daten aus beiden Studien zeigte allerdings einen statistisch signifikanten Effekt.</p> <p>Es ist fraglich, inwieweit der primäre Endpunkt „Forcierte Vitalkapazität“ geeignet ist, um eine Aussage zu patientenrelevanten Endpunkten valide treffen zu können. Es liegen zwar Daten zum patientenrelevanten Endpunkt „Gesundheits-bezogene Lebensqualität“ vor, aber sie zeigen keine signifikante</p>
--	--	--	--

		<p>durch neue Arbeiten erfolgt: Das PFS ist ein valider Surrogatendpunkt für die Mortalität. Die Abnahme der Vitalkapazität von $\geq 10\%$ wird in der neuen Publikation von du Bois et al. (2011a) als ein Surrogatendpunkt für die Mortalität validiert. Dies wird gestützt durch eine neue Publikation einer prospektiven Kohortenstudie von Patienten mit IPF, die im September 2011 beim European Respiratory Society Meeting in Amsterdam erstmalig veröffentlicht wurde. (Nunes et al. 2011) In dieser prospektiven Studie wurden sowohl Gesamtmortalität als auch das progressionsfreie Überleben erfasst. Der Schweregrad der IPF-Erkrankung in dieser prospektiven Studie war mit dem der Studien PIPF-004 und PIPF-006 nahezu identisch. Die Kurvenverläufe des progressionsfreien Überlebens sowie der Mortalität sind nahezu parallel. Die Autoren schlussfolgern, dass eine geringe Progression nur in wenigen Fällen vor dem Tod beobachtet wurde, und dass andererseits die überwiegende Mehrzahl der im weiteren Verlauf verstorbenen Patienten vor dem Tod eine deutliche Progression aufwies.</p> <p>Das progressionsfreie Überleben, definiert als kombinierter Endpunkt aus einem Abfall der Vitalkapazität von $\geq 10\%$ und Gesamtsterblichkeit, ist durch die neuen Daten/Studien und die internationale Berücksichtigung als ein Surrogat für die Mortalität validiert. Pirfenidon zeigt für diesen patientenrelevanten Endpunkt einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Pirfenidon zeigt einen signifikanten Vorteil bezüglich des Endpunktes progressionsfreies Überleben und weist für diesen</p>	<p>Verbesserung. Diese Daten sind gerade in einer palliativen Therapiesituation zur Einschätzung des patientenrelevanten Zusatznutzens von großer Bedeutung.</p> <p>Darüber hinaus weist die idiopathische pulmonale Fibrose große Schwankungen im Krankheitsverlauf auf. Eine eindeutige Zuordnung der Patienten nach Schweregrad ist nicht möglich, insbesondere die Abgrenzung zur schweren Form ist fließend. Pirfenidon ist zugelassen für die Behandlung der leichten bis mittelschweren Ausprägung der idiopathischen pulmonalen Fibrose.</p> <p>Zusammenfassend kommt der G-BA zu folgender Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens: ein Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datenlage dies zum derzeitigen Zeitpunkt nicht zulässt.</p>
--	--	--	--

		Endpunkt einen beträchtlichen Nutzen auf.	
S. 18, Z. 4-10 S. 37, Z. 3-9 S. 37, Z. 11- 12 S. 41, Z. 14	InterMune Deutschland GmbH	<p>Anmerkung:</p> <p>InterMune stimmt der Betrachtungsweise des Parameters „Mortalität“ durch das IQWiG nicht zu, da ein wesentlicher Sicherheitsaspekt in der Behandlung der IPF mit Pirfenidon nicht angemessen berücksichtigt wird.</p> <p>Darüber hinaus ist die Forderung des IQWiG nicht nachvollziehbar, einen „<i>statistisch signifikanten Effekt bezüglich der Gesamtmortalität</i>“ als Voraussetzung für weitere todesursachenspezifische Betrachtungen festzulegen. Es ist unbestritten, dass die Mortalität einen wichtigen Parameter der Nutzenbewertung eines Arzneimittels darstellt. Das Ausmaß des Nutzens einer Senkung des Mortalitätsrisikos gilt es also zu beschreiben. Dies stellt also primär ein Schätzproblem dar und kein statistisches Testproblem, dem auch a-priori definierte Hypothesen zugrunde liegen müssten. Die Bewertung der Wahrscheinlichkeit eines Nutzens mittels statistischer Signifikanztest erscheint problematisch, da deren Aussagekraft nur ausreichend ist, wenn diese Tests vorab zusammen mit einer begründeten Wahl der Signifikanzniveaus definiert sind, und die Studie vor allem eine adäquate Power bezüglich des getesteten Parameters besitzt.</p> <p>Die vorliegenden Studien führten „Mortalität“ als sekundären Parameter, so dass deren Fallzahlplanung nicht an diesem Parameter orientiert war und sie daher bezüglich Mortalität nicht die erforderliche Power aufweisen.</p>	

		<p>So kann eine berechnete und begründete Anforderung an die vorliegenden Studien nur sein, hinsichtlich Mortalität einen deutlichen Trend aufzuzeigen, der durch die Angabe von Konfidenzintervallen (KI) gestützt wird, die insbesondere die Variabilität des untersuchten Parameters reflektieren.</p> <p>Die Gesamtmortalität (Studie) reduziert sich unter Pirfenidon-Behandlung um 22% gegenüber Placebo, die Hazard-Ratio beträgt 0,78 mit einem KI von (0,47; 1,30). Dieser Parameter ist vergleichsweise unspezifisch, da er beeinflusst ist von Art und Häufigkeit von sonstigen Todesursachen (wie z. B. Blasenkrebs), die nicht unbedingt in Zusammenhang mit der Prüfmedikation stehen. In Anbetracht der untersuchten – im Vergleich zu Mortalitätsstudien vergleichsweise kleinen - Patientenzahlen beinhaltet dies sogar ein gewisses Verzerrungspotential beim Behandlungsvergleich.</p> <p>Dies berücksichtigend stellt eine Risiko-Reduktion um 22% einen erkennbaren Nutzen dar und ist eine hinreichende Basis zur näheren Analyse ursachenspezifischer Mortalität.</p> <p>Die Analyse der IPF-bedingten Mortalität zeigt eine Risiko-Reduktion um 26% unter Pirfenidon-Behandlung gegenüber Placebo, die Hazard-Ratio beträgt 0,74 mit einem KI von (0,43; 1,29). Die Senkung der Gesamtmortalität ist also maßgeblich bedingt durch die Senkung der IPF-spezifischen Todesfälle.</p> <p>Die IPF bedingten Todesfälle während des Behandlungszeitraumes folgen der gleichen Beobachtungsdauer und Methodik wie alle anderen Nebenwirkungen (treatment emergent). Insoweit sind die IPF bedingten Todesfälle bei der</p>	
--	--	---	--

		<p>Beurteilung der Nebenwirkungen als ein deutlicher Vorteil der Pirfenidonbehandlung anzuerkennen und in die Nutzenbewertung einzubeziehen. Die Abgrenzung von behandlungsbedingt und nicht behandlungsbedingt ist besonders wichtig, da im Rahmen der Studie auch längere Follow-up-Zeiten nach Behandlungsende zugelassen waren. Es erscheint sinnvoll, die IPF-bedingte Mortalität unter Behandlung zusätzlich zu analysieren, um zu einer gezielteren und verstärkt behandlungsbezogenen Aussage zu gelangen. (Für Patienten, die die Studien abbrachen, wurde der weitere Krankheitsverlauf, der Vitalstatus sowie auftretende Nebenwirkungen bis zum letzten Untersuchungstermin des letzten Patienten dokumentiert, was zu unterschiedlich langen Beobachtungszeiträumen führte, ggf. mehr als ein Jahr nach Einnahme der letzten Studienmedikation.)</p> <p>Die Analyse der IPF-bedingten Sterblichkeit während der Behandlung mit Studienmedikation (einschließlich 1 Monat Nachbeobachtungszeitraum) ergibt eine statistisch signifikante Risiko-Reduktion um 52% unter Pirfenidon-Behandlung gegenüber Placebo, die Hazard-Ratio beträgt 0,48 mit einem KI von (0,25; 0,95), so dass sich hier ein beträchtlicher Nutzen präsentiert. (Noble et al. 2011)</p> <p>Das Ausmaß des Nutzens bezüglich Mortalität erhöht sich somit bei indikations- <u>und</u> behandlungsspezifischer Betrachtung.</p> <p>Im Zusammenhang mit der Schadensbeurteilung wegen Studienabbruchs aufgrund unerwünschter Ereignisse ist hervorzuheben, dass der Behandlungsabbruch wegen Tod deutlich seltener unter Pirfenidon-Therapie auftrat als unter</p>	
--	--	--	--

		<p>Placebo. In den Studien 004 und 006 waren dies 20 Patienten unter Placebo gegenüber lediglich 6 unter Pirfenidon (Ref.: Studienberichte Kapitel 10.1.1, disposition of patients, Abbildungen 10.1 (InterMune Inc. 2009a;InterMune Inc. 2009b), Summary of clinical efficacy, Table 2.7.3-7 (InterMune Inc. 2010)). Dies stellt eine statistisch signifikante Risiko-Reduktion um 70% dar, die Hazard-Ratio beträgt 0,30 mit einem KI von (0,12; 0,74) (siehe Anlage III). Pirfenidon bietet somit gegenüber Placebo eine deutlich verbesserte Behandlungssicherheit für einen hoch relevanten Endpunkt für den Patienten. Ein Versterben während der Behandlung ist sicherlich das dramatischste unerwünschte Ereignis für den Patienten. Dieses Ergebnis zugunsten von Pirfenidon ist – aus anderer Sicht - ein Beleg für ein deutlich größeres Schadenrisiko unter Placebo-Behandlung.</p> <p>Insgesamt demonstrieren also die Mortalitätsanalysen einen größeren Nutzen (bzw. geringeren Schaden) der Pirfenidon-Behandlung gegenüber Placebo, wobei das Ausmaß jeweils beträchtlich ist.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Pirfenidon zeigt bei der Sicherheitsbetrachtung bezüglich des Endpunktes ‚Versterben an der Grunderkrankung während der Behandlung‘ und ‚Studienabbruch wegen Tod‘ statistisch signifikante Vorteile. Daraus entsteht ein beträchtlicher Nutzen von Pirfenidon.</p>	
	InterMune Deutschland	Anmerkung:	Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe gemäß § 35a Abs. 1

S. 4, Z. 30- 31	GmbH	<p><i>„Beleg für einen größeren Schaden von Pirfenidon in Kombination mit ‚best supportive care‘ im Vergleich zu ‚best supportive care‘ allein“</i></p>	Satz 10 ist der G-BA nach Auswertung des
S. 4 Z. 23- 25		<p>Zu der Einschätzung des „Belegs eines größeren Schadens“ ist anzumerken, dass das IQWiG selbst ausführt, dass <i>„der Vergleich der unerwünschten Ereignisse und der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse zwischen den Behandlungsgruppen ... keinen statistisch signifikanten Unterschied“</i> ergab.</p>	Stellungnahmeverfahrens zu dem Ergebnis gelangt, dass bei Orphan Drugs das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien zu bestimmen ist. Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Pirfenidon,
		<p>Das CHMP führt in seiner Beurteilung zu Pirfenidon auf, dass „auf Basis der Qualität, Sicherheit und Wirksamkeitsdaten eine positive Nutzen-Risiko-Balance besteht.“ Die IQWiG-Bewertung in ihrer jetzigen Form widerspricht der Zulassung von Pirfenidon. Quelle: Mitteilung der EMA/CHMP/820343/2010 - Committee for medicinal products for human use (CHMP): Im Wortlaut: <i>‘The CHMP, on the basis of quality, safety and efficacy data submitted, considers there to be a favourable benefit to risk balance for Esbriet and therefore recommends the granting of the marketing authorisation’.</i> (CHMP (EMA) 2010b)</p>	der durch die gesetzliche Regelung in § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V fingiert wird, hat der G-BA daher die Zulassung und die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers herangezogen und die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Abs. 7 Nr. 1 bis 4 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz bewertet. Auf die vom IQWiG erstellte und vom G-BA beauftragte Nutzenbewertung konnte in diesem Zusammenhang nicht abgestellt werden. Auf der Grundlage der für die Zulassung relevanten
		<p>Das EPAR führt zudem auf Seite 84 aus, dass die Nutzen-Risiko-Balance vorteilhaft erscheint, da die Risiken die Patienten nicht einer ernsthaften Gefahr aussetzen, während der Nutzen die Chance für einen mäßigen Patientennutzen bietet in einer Erkrankung, die bis heute schlecht oder überhaupt nicht auf derzeitige Behandlungsschemata reagiert hat. Im Wortlaut: <i>‘The benefit risk balance would appear to be favourable since the risks while present do not appear to put patients at serious risk and the benefits offer the potential for modest benefits in a condition</i></p>	

		<p><i>which has to date responded poorly or not at all to current therapeutic algorithms.'</i></p> <p>Rechtlich ist die frühe Nutzenbewertung an die Schadensbewertung der Zulassungsbehörde gebunden. Wie bereits oben im Zusammenhang mit dem Nutzenparameter FVC dargestellt, hat der AMNOG-Gesetzgeber in § 92 Abs. 2 S. 12 SGB V (BMG 2011b) explizit seinen Willen ausgedrückt, dass Entscheidungen des G-BA den Bewertungen der Zulassungsbehörden (u.a.) zur Unbedenklichkeit nicht widersprechen dürfen. § 7 Abs. 2 S. 6 AM-NutzenV (BMG 2010) übernimmt diese rechtliche Vorgabe und statuiert: „Die Bewertung darf den Feststellungen der Zulassungsbehörde über Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels nicht widersprechen“.</p> <p>Könnten im Rahmen der frühen Nutzenbewertung die Schadenspotentiale abweichend von den Zulassungsbehörden bewertet werden, könnte ein Widerspruch zu der Zulassungsentscheidung zugrunde liegenden positiven Nutzen-Risiko-Abwägung (§ 25 Abs. 2 Nr. 5 AMG (BMG 2011a)) entstehen, indem nun das Nutzen-Risiko-Verhältnis als ungünstig beurteilt werden würde. Das vorliegende IQWiG-Ergebnis geht diesen rechtswidrigen Weg und stellt sich in der Beurteilung derselben Studien (PIPF-004 und PIPF-006) im Ergebnis gegen die positive Nutzen-Risiko-Beurteilung der Zulassungsbehörde.</p> <p>Damit sind aus zulassungsrechtlicher Sicht im Verfahren der frühen Nutzenbewertung von Pirfenidon die Schadenbewertungen der Zulassungsentscheidung zu</p>	<p>Studien kommt der G-BA in der Bewertung zu folgendem Ergebnis:</p> <p>Der G-BA stellt fest, dass die Ergebnisse zwischen den beiden für die Zulassung maßgeblichen Phase-III-Studien PIPF-004 und PIPF-006 inkonsistent sind. Beim primären Endpunkt „Veränderung der forcierten Vitalkapazität (FVC)“ in Prozent des Sollwertes nach 72 Wochen gegenüber dem Ausgangswert war ein statistisch signifikanter Effekt von Pirfenidon feststellbar in Studie-004; dieser Effekt war jedoch nicht statistisch signifikant in Studie-006. Die Ergebnisse für die sekundären Endpunkte der Studien waren, bezogen auf die „Veränderung der 6-Minuten Gehstrecke nach 72 Wochen gegenüber dem Ausgangswert“, signifikant in Studie PIPF-006, nicht aber in Studie PIPF-004. Bezogen auf den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (PFS)“ waren sie in Studie PIPF-004 signifikant, nicht aber in Studie PIPF-006. Die Metaanalyse der gepoolten Daten</p>
--	--	---	--

<p>S. 19, Z. 25- 29</p>		<p>übernehmen.</p> <p>InterMune hat in seinem Dossier auf den Seiten 93-102 umfangreiche Sicherheitsdaten vorgelegt. Ein möglicher Unterschied in der Bewertung der Nutzen-Risiko-Bilanz mag daraus resultieren, dass sich die Zulassungsbehörden in ihrer Bewertung auf insgesamt 9 kontrollierte und unkontrollierte Studien mit IPF-Patienten beziehen, während das IQWiG ausschließlich Daten von zwei Studien berücksichtigt.</p> <p>Die vom IQWiG angeführten, durch die Behandlung mit Pirfenidon erzeugten unerwünschten Ereignisse bzgl. des Gastrointestinaltraktes und der Haut sind aus Sicht der Zulassungsbehörden und von InterMune Unterasspekte der gesamten Schadensbewertung und keine eigenständigen Schadenskategorien. Es soll im Weiteren auf die Einzeltatsachen eingegangen werden.</p> <p>InterMune hat in seinem Dossier auf Seite 94 (Tabelle 4-38) dargelegt, dass Nebenwirkungen, die zu einem Therapieabbruch führen, in der Pirfenidon-Gruppe 2403 mg/Tag häufiger berichtet werden als unter Placebo (14,8% (n=51) vs. 8,6% (n=30)). Dazu führt die EMA aus, dass dies insgesamt sehr wenige Patienten sind, wenn die Länge der Studie und die progressive Natur der Erkrankung berücksichtigt werden. (Im Wortlaut: <i>'Relatively few patients overall discontinued treatment early due to AEs, particularly when considering the length of these studies and the progressive IPF disease state. Only 6.2% more patients in the Pirfenidone 2403 mg/day group than in the placebo group discontinued treatment due to an AE'</i>). Und weiter: ‚dass insgesamt eine zu geringe Patientenzahl mit zum Therapie-</p>	<p>aus beiden Studien zeigte allerdings einen statistisch signifikanten Effekt.</p> <p>Es ist fraglich, inwieweit der primäre Endpunkt „Forcierte Vitalkapazität“ geeignet ist, um eine Aussage zu patientenrelevanten Endpunkten valide treffen zu können. Es liegen zwar Daten zum patientenrelevanten Endpunkt „Gesundheits-bezogene Lebensqualität“ vor, aber sie zeigen keine signifikante Verbesserung. Diese Daten sind gerade in einer palliativen Therapiesituation zur Einschätzung des patientenrelevanten Zusatznutzens von großer Bedeutung.</p> <p>Darüber hinaus weist die idiopathische pulmonale Fibrose große Schwankungen im Krankheitsverlauf auf. Eine eindeutige Zuordnung der Patienten nach Schweregrad ist nicht möglich, insbesondere die Abgrenzung zur schweren Form</p>
---------------------------------	--	---	--

<p>S. 21, Tab. 11</p>	<p>Abbruch-führenden unerwünschten Ereignissen vorlagen, um daraus einen Rückschluss zu ziehen'. Im Wortlaut: <i>‘Too few patients discontinued study treatment to draw meaningful conclusions about a pattern as to when patients were discontinuing due to the AE.’</i> (Committee for medicinal products for human use (CHMP) Assessment Report: EMA/CHMP/1151473/2011 – S. 74 (CHMP (EMA) 2010a))</p> <p>Das IQWiG kommt anders als die EMA auf Seite 21 in Tabelle 11 letzte Zeile auf Basis eines nicht validierten Konfidenzintervall-Konzeptes, dass normativ eine zusätzliche Bewertung einführt, zu einem Beleg für einen größeren Schaden geringen Ausmaßes.</p> <p>Dieses ist umso fraglicher, da laut EMA das Fortschreiten der Erkrankung in allen Behandlungs-gruppen der Hauptgrund des Abbruchs der Behandlung wegen unerwünschter Ereignisse war. Im Wortlaut: <i>‘IPF was the most common AE leading to discontinuation in all three treatment groups (range, 2.3% to 2.9%). AEs leading to discontinuation by ≥2 patients in the Pirfenidone 2403 mg/day group and at a higher rate than the placebo or Pirfenidone 1197 mg/day groups included nausea (1.4%), rash (1.4%), bladder cancer (0.9%), respiratory failure (0.9%), photosensitivity reaction (0.9%), and weight decreased (0.6%).’</i></p> <p>Zusätzlich ist aus der im Summary of Clinical Safety document enthaltenen Tabelle 2.7.4-4 angegeben, dass die Studienabbrüche wegen Todesfällen im Pirfenidon-Arm mit n= 6 Patienten (1,7%) deutlich niedriger sind als diejenigen im Placebo-Arm (n=20; 5,8%). Diese im Hinblick auf die Schadensbeurteilung relevante Zahl wird vom IQWiG nicht als</p>	<p>ist fließend. Pirfenidon ist zugelassen für die Behandlung der leichten bis mittelschweren Ausprägung der idiopathischen pulmonalen Fibrose.</p> <p>Zusammenfassend kommt der G-BA zu folgender Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens: ein Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datenlage dies zum derzeitigen Zeitpunkt nicht zulässt.</p>
---------------------------	---	---

extra Schadensdimension angegeben.

Table 2.7.4-4 Reasons for Early Discontinuation of Treatment in the Randomized Patient Subset

Reason for Discontinuation of Study Treatment	Number of Patients, n (%)		
	Pirfenidone 1197 mg/day (N = 87)	Pirfenidone 2403 mg/day (N = 345)	Placebo (N = 347)
Completed Study Treatment	70 (80.5%)	273 (79.1%)	285 (82.1%)
Did Not Complete Study Treatment	17 (19.5%)	72 (20.9%)	62 (17.9%)
Adverse Event or Unacceptable Toxicity	11 (12.6%)	45 (13.0%)	28 (8.1%)
Withdrawal of Consent/Subject's Decision	2 (2.3%)	8 (2.3%)	7 (2.0%)
Principal Investigator/Sponsor Decision	0	1 (0.3%)	0
Lung Transplantation	0	5 (1.4%)	7 (2.0%)
Death	4 (4.6%)	6 (1.7%)	20 (5.8%)
Physician Decision	0	0	0
Non-Compliance with Study Drug	0	0	0
Other	0	7 (2.0%) ^a	0

Source: ISS Table 1.5-1

^a Other reasons for discontinuation from study treatment were unknown interaction with chemotherapy for cancer (1), deportation (1), not taking the required number of capsules between Week 72 and Week 84 (1), spontaneously stopping study drug (1), unknown (1), and anticipation of lung transplantation (1). In addition, Patient PIPF-004-15046023 discontinued treatment during the study due to a prolonged QTc interval that was subsequently recognized as being present at Baseline; thus, the QTc prolongation was not reported as an AE.

(InterMune Inc. 2011)

Bereits eine unvoreingenommene Betrachtung der Daten in dieser Tabelle wirft Zweifel an der Bewertung des IQWiG auf: Während sich die zwischen den Behandlungsarmen Pirfenidon 2403mg/d und Placebo bestehende Differenz von 14 Todesfällen aus statistischen Gründen nicht auf das Bewertungsergebnis auswirken soll, soll die Differenz von Nebenwirkungen bei 17 Patienten derart ergebnisrelevant sein, dass ein Zusatznutzen in Frage gestellt wird. Betrachtet man die vergleichsweise geringe Schwere der Nebenwirkungen näher (bei gastrointestinalen Nebenwirkungen vor allem Übelkeit, Erbrechen und Dyspepsie) wird die Fehlbewertung des IQWiG vollends offenkundig. Diese

<p>S. 17, Tab. 10,</p> <p>Z. 5</p> <p>S. 22, Tab. 11,</p> <p>Z. 2</p>		<p>Betrachtung mit dem „gesunden Menschenverstand“ ist aber auch wissenschaftlich begründet:</p> <p>InterMune stimmt insoweit zunächst mit dem IQWiG und den Zulassungsbehörden überein, dass die unerwünschten Ereignisse des Gastrointestinaltrakts im Behandlungsarm mit Pirfenidon 2403 mg/Tag häufiger sind als im Placebo-Arm (Laut Studienbericht abweichend von den IQWiG-Zahlen 73,6% für Pirfenidon vs. 49,9% für Placebo; Tabelle 2.7.4.-18). Dieser Effekt ist überwiegend dosisabhängig. Die Zulassungsbehörden haben deswegen folgenden Passus in die Fachinformation aufgenommen:</p> <p><i>Gastrointestinale Ereignisse: Patienten, die die Therapie wegen gastrointestinaler Nebenwirkungen nicht vertragen, sollten daran erinnert werden, das Arzneimittel zusammen mit Nahrung einzunehmen. Falls die Symptome persistieren, kann die Dosis von Esbriet auf 1-2 Kapseln (267 mg – 534 mg) 2-3 mal täglich zusammen mit Nahrung reduziert und anschließend wieder bis zur empfohlenen Tagesdosis gesteigert werden, soweit verträglich. Wenn die Symptome anhalten, können die Patienten angewiesen werden, die Behandlung für 1 bis 2 Wochen zu unterbrechen, damit die Symptome abklingen können.</i></p> <p>Die gastrointestinalen unerwünschten Ereignisse können die Compliance beeinflussen, werden von den Zulassungsbehörden insgesamt aber als nicht lebensbedrohlich eingestuft, und sind überwiegend dosisabhängig (Assessment Report Seite 84 (CHMP (EMA) 2010a)).</p> <p>Die Zahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse des</p>	
--	--	--	--

<p>S. 17, Tab. 10, Z. 6</p> <p>S. 22, Tab. 11,</p>		<p>GI-Traktes ist nach Tabelle 2.7.4.-26 der Zulassungsunterlagen in der Pirfenidon-Gruppe geringer: unter Pirfenidon-Behandlung (2403 mg/Tag) werden 8 SAEs (2,3%) berichtet, unter Placebo 13 (3,7%). (InterMune Inc. 2011)</p> <p>InterMune widerspricht der Bewertung des IQWiG in der Einordnung der unerwünschten Ereignisse: Die Bewertung des IQWiG beruht maßgeblich auf dem nicht validierten Konfidenzintervallkonzept, das normativ die Ergebnisse „als Beleg für einen größeren Schaden geringen Ausmaßes“ bewertet, und der nicht Einschätzung der Zulassungsbehörde entspricht.</p> <p>Insgesamt ist zu beachten, dass diese Population der IPF-Studienpatienten als vulnerabel hinsichtlich gastrointestinaler Ereignisse gelten muss. Bereits bei Studienbeginn berichteten 50,1% (n= 173) der Patienten in der Pirfenidon-Studiengruppe eine gastroösophagale Reflux-Erkrankung (GERD) vs. 44,1% (n= 153) der Patienten in der Placebo-Studiengruppe (Tabelle 2.7.4-57 des CTD (InterMune Inc. 2011)).</p> <p>InterMune stimmt mit dem IQWiG und den Zulassungsbehörden überein, dass die unerwünschten Ereignisse der Haut und des Unterhautzellgewebes im Behandlungsarm mit Pirfenidon 2403 mg/Tag häufiger sind als im Placebo-Arm (Laut Studienbericht in der randomisierten Population abweichend von den IQWiG-Zahlen 44,1% für Pirfenidon vs. 17,9% für Placebo; Tabelle 2.7.4.-18). Dieser Effekt ist dosisabhängig und verringert sich laut EMA-CHMP-Bewertung kontinuierlich nach der 18. Behandlungswoche. Die Zulassungsbehörden haben deswegen</p>	
--	--	--	--

Z. 3		<p>folgenden Passus in die Fachinformation aufgenommen:</p> <p><i>Photosensibilitätsreaktion oder Hautausschlag: Patienten, bei denen eine leichte bis mittelschwere Photosensibilitätsreaktion oder ein Hautausschlag auftritt, sollten daran erinnert werden, täglich ein Sonnenschutzmittel auf die Haut aufzutragen und übermäßige Sonnenbestrahlung zu meiden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Die Dosis von Esbriet kann auf 3 Kapseln/Tag (1 Kapsel dreimal täglich) reduziert werden. Wenn der Hautausschlag länger als 7 Tage anhält, sollte Esbriet für 15 Tage abgesetzt und anschließend wie in der Dosistitratonsphase wieder nach und nach auf die empfohlene Tagesdosis gesteigert werden.</i></p> <p><i>Patienten mit schwerer Photosensibilitätsreaktion bzw. schwerem Hautausschlag müssen angewiesen werden, die Einnahme abzubrechen und ärztlichen Rat einzuholen (siehe Abschnitt 4.4). Sobald der Hautausschlag abgeklungen ist, kann die Therapie mit Esbriet nach Ermessen des Arztes neu begonnen und bis zur empfohlenen Tagesdosis gesteigert werden.</i></p> <p><i>Und weiter nach Abschnitt 4.4: Während der Behandlung mit Esbriet sollte der Aufenthalt im direkten Sonnenlicht (und auch im Solarium) vermieden oder auf ein Minimum beschränkt werden. Die Patienten sollten angewiesen werden, täglich ein Sonnenschutzmittel zu verwenden, vor Sonnenlicht schützende Kleidung zu tragen und andere photosensibilisierende Arzneimittel zu meiden. Außerdem sollten die Patienten dazu angehalten werden, ihren Arzt zu informieren, wenn Symptome einer Photosensibilitätsreaktion oder Hautausschläge auftreten. Schwere Photosensibilitätsreaktionen sind selten. Bei leichten bis</i></p>	
------	--	---	--

<p>S. 22, Tab. 12, Z. 2-4</p> <p>S. 23 Z. 1-5</p>		<p><i>schweren Photosensibilitätsreaktionen oder Hautausschlägen können Dosisanpassungen oder ein vorübergehendes Absetzen der Behandlung erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2). (InterMune Deutschland GmbH 2011)</i></p> <p>Es traten in den Studien kein schweres unerwünschtes Ereignis ‚Grad 3‘ in der Haut oder Unterhaut in der Pirfenidon behandelten Gruppe auf, eines in der Placebogruppe, und kein Event des Grades 4 in beiden Gruppen. Die Photo-sensibilitätsreaktionen sind von den Zulassungsbehörden insgesamt als nicht schwerwiegend eingestuft worden.</p> <p>InterMune widerspricht der Bewertung des IQWiG in der Einordnung des unerwünschten Ereignisses ‚UE der Haut und des Unterhautzellgewebes‘: Die Bewertung des IQWiG beruht maßgeblich auf dem nicht validierten Konfidenzintervall-konzept, das normativ die Ergebnisse „als Beleg für einen größeren Schaden beträchtlichen Ausmaßes“ bewertet. Diese Bewertungsmethodik des IQWiG, beschrieben im Anhang A der Nutzenbewertung A11-02, ist abzulehnen. Vielmehr ist die Bewertung des Schadens anhand der AM-NutzenV vorzunehmen, wie dies der G-BA ja auch in Abweichung von der IQWiG-Empfehlung in der frühen Nutzenbewertung von Ticagrelor getan hat (vgl. Tragende Gründe zum Beschluss vom 15.12.2011, S. 3 (G-BA 2011a)).</p> <p>InterMune bestreitet, dass die <i>„gegeneinander abzuwägenden (Schadens-)Aspekte ... eine vergleichbare Endpunktqualität“</i> haben.</p> <p>In der Zusammenfassung des EPAR für die Öffentlichkeit schreibt</p>	
---	--	--	--

<p>S. 8 Z. 2</p> <p>S. 42 Z. 5-26</p>		<p>die EMA: „Bei Patienten, bei denen Nebenwirkungen wie Magenbeschwerden, Hautreaktionen aufgrund von Lichtempfindlichkeit oder bedeutende Veränderungen der Leberenzymwerte auftreten, kann es erforderlich sein, die Dosis – zumindest vorübergehend – zu verringern.“</p> <p>Wenn die Substanz ein beträchtliches Schadenspotential hätte, wäre dieser Hinweis sicher nicht ausreichend.</p> <p>Ferner stellt das IQWiG fest:</p> <p><i>„Studien zum indirekten Vergleich wurden vom pU nicht vorgelegt.“</i></p> <p>Ein Vergleich erfolgte laut Zulassung zwischen Pirfenidon und Placebo. Indirekte Vergleiche auf Basis einer nicht definierten BSC sind nicht möglich.</p> <p>Die Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCP-Verordnung - GCP-V) sieht in § 13 (Dokumentations- und Mitteilungspflichten des Sponsors (BMG 2006)) Abs 1), vor, dass <i>„Der Sponsor (...) alle ihm von den Prüfern mitgeteilten unerwünschten Ereignisse ausführlich zu dokumentieren“</i> hat. Dies gilt aus Sicht von InterMune auch für die Nutzenbewertung, in die - wie aus dem Nutzendossier beiliegenden Summary of Clinical Safety-Dokument ersichtlich - insgesamt 1345 Patienten eingehen sollten. Es ist aus Sicht von InterMune nicht nachvollziehbar, warum die überwiegende Mehrzahl der Studienpatienten bei der Beurteilung des „Schadens“ keine Berücksichtigung finden sollte. Aus dem</p>	
---	--	--	--

		<p>gesamthaft zu betrachtenden randomisierten Kollektiv betrachtet das IQWiG insgesamt nur zwei Studien der Phase 3, PIPF-004 und PIPF-006. Darin eingeschlossen waren n = 515 Patienten, von denen das IQWiG n=345 betrachtet (77,0%). 83 Patienten waren in der Studie PIPF-002, insgesamt 789 Patienten in der Studie PIPF-012 eingeschlossen. Zusammen mit den 242 Patienten der Phase 1 beinhaltet die Zahl der analysierten Sicherheitspatienten des IQWiG nur n=345 von insgesamt n=1345 Patienten der in der Zulassung bewerteten Patienten (entspricht 25,7% der Patienten). (Quelle CTD 2.7.4. – Tabelle 2.7.4.-3 (InterMune Inc. 2011))</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Bei der Bewertung der unerwünschten Ereignisse in der Nutzenbewertung müssen diese im Verhältnis zur Schwere und dem hohen Versorgungsbedarf des Krankheitsbildes betrachtet werden (vgl. § 5 Abs. 7 AM-NutzenV (BMG 2010)). Bei der IPF handelt es sich um eine chronisch schwächende und lebensbedrohliche seltene Erkrankung mit einer fortschreitenden schweren respiratorischen Störung und einer stark verkürzten Lebenserwartung.</p> <p>Wie aufgeführt ist für die Bewertung die gesamte Evidenzlage zu berücksichtigen.</p> <p>Die Bewertung des Schadens durch das IQWiG unter Verwendung der Methodik aus Anhang A der Nutzenbewertung A11-02 ist abzulehnen. Vielmehr ist die Bewertung des Schadens anhand der AM-NutzenV vorzunehmen.</p>	
--	--	--	--

		<p>Unter Heranziehung der vollständigen Evidenzlage und unter Anwendung der Kriterien der AM-NutzenV führt die Schadensbewertung daher zu einem vom IQWiG abweichenden Profil.</p> <p>Das Schadensausmaß ist insgesamt als gering einzustufen und mit den von den Zulassungsbehörden beschriebenen Maßnahmen der Arzneimittelsicherheit gut zu handhaben.</p>	
S. 50, Z. 9-10		<p>Anmerkung :</p> <p>Bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten bemängelt das IQWiG die Einbeziehung der Compliance durch den pU. Aus seiner Sicht führt insbesondere dieser Faktor zur Unterschätzung der Jahrestherapiekosten.</p> <p><i>Die Berücksichtigung der Compliance bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten hat zur Folge, dass der pU die Jahrestherapiekosten der GKV um ca. 20 % unterschätzt.</i></p> <p>Jedoch bestätigt das IQWiG die Darstellung und Berechnung der Compliance des pU anhand der eingereichten Studien.</p> <p><i>„Die Angaben des pU zur Versorgungssituation, Kontraindikation und Compliance sind nachvollziehbar dargestellt.“</i></p> <p>Die Nichtberücksichtigung der Compliance leitet das IQWiG aus den Anforderungen an das Dossier ab.</p>	Die Darstellung der Kosten erfolgt rechnerisch unter Berücksichtigung der Dosierungsangaben in der Fachinformation von Esbriet®.
S. 52, Z. 2-3			
S. 49,		<p><i>Anders als vom pU vorgenommen sieht die Anforderung an das</i></p>	

Z. 2-5		<p><i>Dossier nicht vor, bei der Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient Angaben zur Compliance einzubeziehen.“</i></p> <p>Im Kapitel 5 § 9 Nr. 5 fordert die Verfahrensordnung des G-BA die Darstellung der Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung, nähere Angaben werden nicht getroffen.</p> <p>Der Gesetzgeber fordert in der AM-NutzenV §4 (8) die Kosten für die GKV anhand des Apothekenabgabepreises und die den gesetzlichen Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten anzugeben.</p> <p>Zu den tatsächlichen Kosten gelangt man, wenn der tatsächliche Verbrauch eingerechnet wird. Die realitätsferne Annahme einer 100% Therapietreue führt daher regelhaft zur Überschätzung der tatsächlichen Kosten für die GKV. In dem Verfahren zu den Insulinanaloga wurde entsprechend auch durch das Bundesministerium für Gesundheit klargestellt, dass „<i>regelhafte Unterschiede in der Anwendung ... zu berücksichtigen sind.</i>“ (BMG et al. 2010)</p> <p>Hieraus hat InterMune abgeleitet, dass eine 100%ige Compliance, wenn selbst in Studien nicht erreichbar, auch für den Versorgungsalltag nicht realistisch erscheint. Im Gegenteil ist regelhaft von niedrigeren Complianceraten in der tatsächlichen Versorgung auszugehen, weshalb diese entsprechend berücksichtigt werden müssen. Weiterführende Literatur: (WHO 2003)</p>	
--------	--	---	--

		<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Darstellung der Compliancerate in der Kostendarstellung für die GKV durch den pU ist transparent und nachvollziehbar. Da regelhaft die Compliancerate unterhalb der theoretisch möglichen maximalen Rate von 100% liegt, sind nur die regelhaft entstehenden Kosten bei der Kalkulation zu berücksichtigen. Aus der Gesamtzahl der Studien ergibt sich eine sehr konsistente Compliancerate von ca 85%, die entsprechend Eingang in die Berechnung gefunden hat.</p> <p>Die vom IQWiG dargestellten Kosten überschätzen die regelhaft entstehenden Kosten signifikant.</p>	
<p>S. 49, Z. 19- 20</p>		<p>Anmerkung:</p> <p>Zur Berechnung der Kosten von Pirfenidon führt das IQWiG an:</p> <p><i>„Die Preise für das Jahr 2012 können vom Institut nicht überprüft werden und werden daher nicht berücksichtigt.“</i></p> <p>Die Preise für Esbriet stellt der pU im Modul 3 auf den Seiten 115 und 116 ausführlich und transparent dar. Die Veränderungen von 2011 auf 2012 ergeben sich aus der Neuregelung der Arzneimittelpreisverordnung und sind transparent und nachvollziehbar. Es ist InterMune unklar, wieso IQWiG diese nicht berücksichtigen kann.</p> <p>Bei der Preisberechnung hat InterMune neben den wie im Modul 3 (Abschnitt 3.3.3) beschriebenen gesetzlich vorgeschriebenen</p>	

		<p>Rabatten (nach § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der der in § 130a Absatz 8 genannten Rabatte), auch noch die Patientenzahlung gemäß § 61 SGB V abgezogen. Die Patientenzahlungen gehen nicht zu Lasten der GKV. Es ist InterMune nicht transparent gewesen, dass diese nicht in die Berechnung über die Höhe der GKV-Belastung einfließen, da sie ja regelhaft nicht von der GKV, sondern vom Patienten getragen werden, und es zum Zeitpunkt der Einreichung noch keine zuvor veröffentlichte Bewertung gab. Nachfolgend wird eine Preisberechnung ohne Abzug der Patientenzahlung für die in der LauerTaxe gemeldete Packung mit 63 Kapseln sowie mit 252 Kapseln Esbriet® dargestellt.</p>	
--	--	---	--

Tabelle 3-28 im Dossier

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	Kosten in Euro (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Pirfenidon (Esbriet®)	Preise 2011 901,90 (267mg, Hartkapsel, 63 (1 x 21 und 1 x 42) Kapseln)	Preise 2011 789,08
	Preise 2012 885,79 (267mg, Hartkapsel, 63 (1 x 21 und 1 x 42) Kapseln)	Preise 2012 772,97
Pirfenidon (Esbriet®)	Preise 2011 3464,12 (267mg, Hartkapsel, 252 (4 x 63) Kapseln)	Preise 2011 3019,00
	Preise 2012 3.450,22 (267mg, Hartkapsel, 252 (4 x 63) Kapseln)	Preise 2012 3005,09

		<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p><i>„Die Preise für das Jahr 2012 wurden vom pU anhand der Arzneimittelpreisverordnung neu berechnet und finden entsprechend Berücksichtigung.“</i></p> <p>Die Preise sind entsprechend der oben angeführten Tabelle zu übernehmen.</p>	
<p>S. 49, Z. 24- 27</p>		<p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG bemängelt die fehlende Unterscheidung zwischen den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen im Jahr 1 und den Folgejahren. InterMune hat im Dossier die Kosten für die Dauertherapie angegeben.</p> <p>Nachfolgend die korrigierte Tabelle 3-31 aus dem Dossier, mit der entsprechenden Unterscheidung:</p>	

S.49, Z.19-20		<table border="1" data-bbox="562 355 1491 722"> <thead> <tr> <th data-bbox="562 355 757 555">Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</th> <th data-bbox="757 355 952 555">Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</th> <th data-bbox="952 355 1167 555">Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung</th> <th data-bbox="1167 355 1330 555">Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro</th> <th data-bbox="1330 355 1491 555">Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="562 555 757 722">Pirfenidon (Esbriet®)</td> <td data-bbox="757 555 952 722">Erwachsene mit leichter bis mittelschwerer IPF</td> <td data-bbox="952 555 1167 722">Leberfunktionstest</td> <td data-bbox="1167 555 1330 722">Jahr 1: 6,75 Folgejahre (pro Jahr): 3,-</td> <td data-bbox="1330 555 1491 722">Jahr 1: 40.155,75* Folgejahre (pro Jahr): 17.847,-**</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="562 722 1491 762">*5.949 GKV-Patienten x 6,75</p> <p data-bbox="562 762 1491 802">**5.949 GKV-Patienten x 3,- Euro</p> <p data-bbox="562 842 981 882">Vorgeschlagene Änderung:</p> <p data-bbox="562 930 1491 1002">Bei der Berechnung der notwendigen GKV-Leistungen ist die oben angeführte korrigierte Tabelle zu nutzen.</p>	Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro	Pirfenidon (Esbriet®)	Erwachsene mit leichter bis mittelschwerer IPF	Leberfunktionstest	Jahr 1: 6,75 Folgejahre (pro Jahr): 3,-	Jahr 1: 40.155,75* Folgejahre (pro Jahr): 17.847,-**	
Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro									
Pirfenidon (Esbriet®)	Erwachsene mit leichter bis mittelschwerer IPF	Leberfunktionstest	Jahr 1: 6,75 Folgejahre (pro Jahr): 3,-	Jahr 1: 40.155,75* Folgejahre (pro Jahr): 17.847,-**									
S. 51, Tab. 14		<p data-bbox="562 1074 757 1114">Anmerkung:</p> <p data-bbox="562 1153 1491 1345">Die Berechnung der Jahrestherapiekosten für alle Therapiekosten durch das IQWiG können nicht exakt nachvollzogen werden (selbst bei Berücksichtigung der vom IQWiG angegebenen 100%igen Compliance und der ausschließlichen Berücksichtigung der 7-Tage-Packung nicht).</p>											

Die Berechnung der Jahrestherapiekosten,

- ohne Abzug der Patientenzuzahlungen
- differenziert nach Behandlungsjahren und
- ohne Berücksichtigung der Compliance

sieht wie folgt aus:

Jahrestherapiekosten pro Patient (Arzneimittel mit Rabatten und zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen) in Euro:

100% Compliance	2011	2012
Behandlungsjahr 1	38.641,15 €	38.450,67 €
Folgejahre	39.357,82 €	39.176,49 €

Das IQWiG folgt der Berechnung von InterMune bezüglich der Zahl der Patienten in der Zielpopulation fast vollständig – bis auf die finale Akzeptanz eines EU Dokumentes. Folglich ist die von InterMune benannte Patientenzahl von ca. 5949 in dem Schätzbereich des IQWiG von 4987 bis 9975 enthalten.

Multipliziert man die Patientenzahlen von InterMune mit den vom

<p>S. 48, Z. 7-15</p>		<p>IQWiG benannten veralteten Kosten auf Basis der kleinen Packung und 2011-Preisen, ergeben sich trotzdem leichte Differenzen zum IQWiG-Ergebnis. Die Differenz kann von InterMune nicht nachvollzogen werden.</p> <table border="1" data-bbox="562 384 1335 767"> <tr> <td data-bbox="562 384 819 568">100% Compliance</td> <td data-bbox="819 384 1077 568">2011 InterMune</td> <td data-bbox="1077 384 1335 568">2011 IQWiG</td> </tr> <tr> <td data-bbox="562 568 819 667">Behandlungsjahr 1</td> <td data-bbox="819 568 1077 667">240.116.844 €</td> <td data-bbox="1077 568 1335 667">240.116.869 €</td> </tr> <tr> <td data-bbox="562 667 819 767">Folgejahre</td> <td data-bbox="819 667 1077 767">244.788.772 €</td> <td data-bbox="1077 667 1335 767">244.788.798 €</td> </tr> </table> <p>Da die von IQWiG genutzten Kosten ohnehin veraltet sind, spielt dies für die weitere Betrachtung keine Rolle.</p>	100% Compliance	2011 InterMune	2011 IQWiG	Behandlungsjahr 1	240.116.844 €	240.116.869 €	Folgejahre	244.788.772 €	244.788.798 €	
100% Compliance	2011 InterMune	2011 IQWiG										
Behandlungsjahr 1	240.116.844 €	240.116.869 €										
Folgejahre	244.788.772 €	244.788.798 €										
<p>S. 49, Z. 7-8</p> <p>S. 51, Tab 15</p>		<p>Anmerkung:</p> <p>InterMune hatte zur Markteinführung von Esbriet® drei Packungsgrößen geplant und gelistet:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Die sogenannte „Starterpackung“ mit 63 Kapseln, für die ersten 7 Tage Behandlung mit Pirfenidon. 2. Eine Packung mit 252 Kapseln, für die Dauertherapie mit Pirfenidon, die für 4 Wochen ausreicht. 										

3. Eine Klinikpackung mit 270 Kapseln.

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
8881655	EU/1/11/667/001	267 mg	63 Kapseln (1 x 21 und 1 x 42)
8881661	EU/1/11/667/002	267 mg	252 Kapseln (4 x 63)
8881678	EU/1/11/667/003	267 mg	270 Kapseln

In Vorbereitung der Einführung von Esbriet® wurde durch InterMune festgestellt, dass seit der Packungsgrößenreform die von der EU-Zulassung vorgegebenen Packungsgrößen nicht den Richtlinien der geänderten deutschen Packungsgrößenverordnung entsprechen. Mit Inkrafttreten der neuerlichen Änderung der Packungsgrößenverordnung zum 01.02.2012 wird die 4-Wochen-Packung im Markt verfügbar sein.

Das IQWiG unterstellt zudem in seiner Kostenberechnung auch die Teilbarkeit der Kapseln, da 0,14 Packungen 8,82 Kapseln entsprechen. Insofern muss klar sein, dass diese Berechnungen nur Näherungen sein können, auch wenn das IQWiG keine Angaben zu Unsicherheiten seiner Kostenschätzungen darstellt.

Eine Jahrestherapie im Behandlungsjahr 1 setzt sich, der rein mathematischen Berechnung des IQWiG und mit den richtigen Packungsgrößen folgend, aus einer Starterpackung und 12,54 4-Wochenpackungen zusammen. Eine Behandlung im Folgejahr wird durch 13,04 4-Wochenpackungen 100% sichergestellt. Der G-BA geht von einer Kostenberechnung mit 2012 Kosten aus:

2012	100% Compliance	85% Compliance
Behandlungsjahr 1	38.450,67 €	32.684,08 €
Folgejahre	39.176,49 €	33.300,47 €

Budget Impact bei 5.949 Patienten in der Zielpopulation:

2012	100% Compliance	85% Compliance
Behandlungsjahr 1	228.743.034 €	194.437.602 €

		Folgejahre	233.060.967 €	198.104.499 €	
<p>Budget Impact bei 4.987 Patienten (IQWiG untere Grenze) in der Zielpopulation:</p>					
		2012	100% Compliance	85% Compliance	
		Behandlungsjahr 1	191.753.490 €	162.995.515 €	
		Folgejahre	195.373.179 €	390.785.534 €	
<p>Budget Impact bei 9.975 Patienten (IQWiG obere Grenze) in der Zielpopulation:</p>					
		2012	100% Compliance	85% Compliance	
		Behandlungsjahr 1	383.545.430 €	326.023.715 €	
		Folgejahre	390.785.534 €	332.172.193 €	

		<p>Vorgeschlagene Änderung</p> <p>Die von InterMune berechneten Jahrestherapiekosten mit 85% Compliancerate stellen die regelhaft für die GKV entstehenden Kosten auf Basis aktuell gültiger Preise dar.</p>	
<p>S. 55, Z. 4-5</p>		<p><i>„Das IQWiG schreibt im Bericht, dass aufgrund der fehlenden Daten zu ‚best supportive care‘ von seiten des pU ausschließlich Kostenangaben für Pirfenidon (Esbriet®) geprüft werden.“</i></p> <p>Da der IQWiG Auftrag abweichend von der Einschätzung von InterMune eine Evaluation unter Berücksichtigung von ‚best supportive care‘ durchgeführt werden soll, erfüllt das IQWiG hier seinen Auftrag selber nicht vollständig und vermeidet die Kostendarstellung seiner eigenen Vergleichstherapien. Insofern sieht InterMune hier das IQWiG in einer Bringschuld bzgl. der Kostendarstellung für ‚best supportive care‘.</p> <p>Interessanterweise stellt das IQWiG in der Dossierbewertung (IQWiG 2011b) zu Ticagrelor umfangreiche eigene Berechnung an.</p> <p>Aus Sicht von InterMune kann eine Berechnung der Kosten der vom IQWiG nicht genau spezifizierten ‚best supportive care‘ auch gar nicht erfolgen, da versäumt wird, diese zu benennen, und folglich eine Berechnung jeder faktischer Grundlage entbehren würde.</p>	

		Vorgeschlagene Änderung: InterMune bittet das IQWiG zur Herstellung einer Transparenz um eine Kostenberechnung der ‚best supportive care‘ im Bereich der IPF.	
--	--	---	--

Literaturverzeichnis

1. ATS/ERS, Raghu, G., Collard, H.R., Egan, J.J., Martinez, F.J., Behr, J., Brown, K.K., Colby, T.V., Cordier, J.F., Flaherty, K.R., Lasky, J.A., Lynch, D.A., Ryu, J.H., Swigris, J.J., Wells, A.U., Ancochea, J., Bouros, D., Carvalho, C., Costabel, U., Ebina, M., Hansell, D.M., Johkoh, T., Kim, D.S., King, T.E., Jr., Kondoh, Y., Myers, J., Muller, N.L., Nicholson, A.G., Richeldi, L., Selman, M., Dudden, R.F., Griss, B.S., Protzko, S.L., & Schunemann, H.J. 2011. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. Am J Respir Crit Care Med, 183, (6) 788-824 available from: PM:21471066; Ref ID: 7
2. BMG. GCP-Verordnung vom 9. August 2004 (BGBl. I S. 2081), die zuletzt durch Artikel 4 der Verordnung vom 3. November 2006 (BGBl. I S. 2523) geändert worden ist. 2006; Ref ID: 30
3. BMG. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). 2324-2328. 28-12-2010. Bundesgesetzblatt Jahrgang 2010 Teil I Nr. 68, ausgegeben zu Bonn am 31. Dezember 2010; Ref ID: 22
4. BMG. Arzneimittelgesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 12. Dezember 2005 (BGBl. I S. 3394), das durch Artikel 13 des Gesetzes vom 22. Dezember 2011 (BGBl. I S. 2983) geändert worden ist". 2011a; Ref ID: 29
5. BMG. Fünftes Buch Sozialgesetzbuch - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes vom 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477), das durch Artikel 1 des Gesetzes vom 22. Dezember 2011 (BGBl. I S. 2983) geändert worden ist". 2011b; Ref ID: 20
6. BMG & Orlowski U. Brief zum G-BA-Beschluss vom 18. März 2010 zur Änderung der Arzneimittelrichtlinie: Verordnungseinschränkung lang wirkender Insulinaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. 21-5-2010; Ref ID: 33
7. Bradley, B., Branley, H.M., Egan, J.J., Greaves, M.S., Hansell, D.M., Harrison, N.K., Hirani, N., Hubbard, R., Lake, F., Millar, A.B., Wallace, W.A., Wells, A.U., Whyte, M.K., & Wilsher, M.L. 2008. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. Thorax, 63 Suppl 5, v1-58 available from: PM:18757459; Ref ID: 25
8. BSG. B 6 KA 13/05 R. 31-5-2006; ; Ref ID: 35
9. BSG. B 6 KA 53/10 B. 9-2-2011; Ref ID: 26

10. CHMP (EMA). CHMP assessment report - Esbriet - EMA/CHMP/115147/2011. 16-12-2010a; Ref ID: 17
11. CHMP (EMA). Summary of Opinion (initial authorisation) - Esbriet pirfenidone - EMA/CHMP/820343/2010 . 16-12-2010b; Ref ID: 16
12. ClinicalTrials.gov. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01366209. 29-12-2011; Ref ID: 34
13. Douglas, W.W., Ryu, J.H., & Schroeder, D.R. 2000. Idiopathic pulmonary fibrosis: Impact of oxygen and colchicine, prednisone, or no therapy on survival. *Am J Respir Crit Care Med*, 161, (4 Pt 1) 1172-1178 available from: PM:10764308; Ref ID: 5
14. du Bois, R.M., Weycker, D., Albera, C., Bradford, W.Z., Costabel, U., Kartashov, A., King, T.E., Jr., Lancaster, L., Noble, P.W., Sahn, S.A., Thomeer, M., Valeyre, D., & Wells, A.U. 2011a. Forced vital capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: test properties and minimal clinically important difference. *Am J Respir Crit Care Med*, 184, (12) 1382-1389 available from: PM:21940789; Ref ID: 28
15. du Bois, R.M., Weycker, D., Albera, C., Bradford, W.Z., Costabel, U., Kartashov, A., Lancaster, L., Noble, P.W., Sahn, S.A., Swarcberg, J., Thomeer, M., Valeyre, D., & King, T.E., Jr. 2011b. Six-minute-walk test in idiopathic pulmonary fibrosis: test validation and minimal clinically important difference. *Am J Respir Crit Care Med*, 183, (9) 1231-1237 available from: PM:21131468 ; Ref ID: 9
16. EMA 2005, EMEA/CHMP/SAWP/337554/2005, Procedure No. EMEA/H/SA/611/1/2005/PA/III; Ref ID: 38
17. G-BA. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ticagrelor. 15-12-2011a; Ref ID: 27
18. G-BA. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. 4-8-2011b. zuletzt geändert am 20. Januar 2011 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 115 (S. 2754) vom 3. August 2011 in Kraft getreten am 4. August 2011; Ref ID: 21
19. Holland, A. & Hill, C. 2008. Physical training for interstitial lung disease. *Cochrane Database.Syst.Rev* (4) CD006322 available from: PM:18843713; Ref ID: 13
20. Holland, A.E., Hill, C.J., Conron, M., Munro, P., & McDonald, C.F. 2009. Small changes in six-minute walk distance are important in diffuse parenchymal lung disease. *Respir Med*, 103, (10) 1430-1435 available from: PM:19477109; Ref ID: 14
21. InterMune Inc. 2007, Clinical Study Report SP3 - Phase 3 Clinical Trial of S-7701 in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis; Ref ID: 8

22. InterMune Deutschland GmbH. Fachinformation Esbriet®. 1-5. 2011; Ref ID: 1
23. InterMune Inc. A Randomized, Double-Blind, Placebo- Controlled, Phase 3 Study of the Safety and Efficacy of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Clinical Study Report - PIPF-006. 30-9-2009a; Ref ID: 3
24. InterMune Inc. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3, Three-Arm Study of the Safety and Efficacy of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Clinical Study Report - PIPF-004. 26-6-2009b; Ref ID: 2
25. InterMune Inc. Modul 2.7.3 SUMMARY OF CLINICAL EFFICACY. 2010; Ref ID: 15
26. InterMune Inc. Modul 2.7.4. 2011; Ref ID: 18
27. IQWiG. Allgemeine Methoden 4.0. 23-9-2011a; Ref ID: 23
28. IQWiG 2011b, Ticagrelor - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V 96; Ref ID: 32
29. Magnussen, H., Goeckenjan, G., Köhler, D., Matthys, H., Morr, H., Worth, H., & Wuthe, H. 2001. Leitlinie zur Langzeit-Sauerstofftherapie. *Pneumologie*, 55, 454-464; Ref ID: 6
30. Mangiapane, S. & Velasco Garrido, M. 2009, Surrogatendpunkte als Parameter der Nutzenbewertung, DIMDI, Schriftenreihe Health Technology Assessment, 91; Ref ID: 36
31. NHLBI. Panther-IPF study. 2011. 22-12-2012; Ref ID: 4
32. NICE. NICE clinical guideline: Idiopathic pulmonary fibrosis scope. 2011; Ref ID: 24
33. Noble, P.W., Albera, C., Bradford, W.Z., Costabel, U., Glassberg, M.K., Kardatzke, D., King, T.E., Jr., Lancaster, L., Sahn, S.A., Swarcberg, J., Valeyre, D., & du Bois, R.M. 2011. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet*, 377, (9779) 1760-1769 available from: PM:21571362; Ref ID: 37
34. Nunes, H., Carton, Z., Cottin, V., Israel-Biet, D., Brauner, M., Kambouchner, M., Crestani, B., Cadranet, J., Wallaert, B., Prevot, G., Juvin, K., Borie, R., Wislez, M., Chabrol, J., Gondouin, A., Feuillet, S., Gagnadoux, F., Marchand-Adam, S., Maitre, B., Bonniaud, P., Delaval, P., Cordier, J.-F., & Valeyre, D. Poster: Preliminary results of the French national prospective cohort on IPF. European Respiratory Society Meeting . 2011; Ref ID: 39

35. Spagnolo, P., Del Giovane, C., Luppi, F., Cerri, S., Balduzzi, S., Walters, E.H., D'Amico, R., & Richeldi, L. 2010. Non-steroid agents for idiopathic pulmonary fibrosis (Review). Cochrane Library 2010 (9) ; Ref ID: 40
36. Swigris, J.J., Olson, A.L., Shlobin, O.A., Ahmad, S., Brown, K.K., & Nathan, S.D. 2011. Heart rate recovery after six-minute walk test predicts pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology.*, 16, (3) 439-445 available from: PM:20946337; Ref ID: 12
37. Swigris, J.J., Wamboldt, F.S., Behr, J., du Bois, R.M., King, T.E., Raghu, G., & Brown, K.K. 2010. The 6 minute walk in idiopathic pulmonary fibrosis: longitudinal changes and minimum important difference. *Thorax*, 65, (2) 173-177 available from: PM:19996335; Ref ID: 11
38. WHO 2003, Adherence to long-term therapies WHO/MNC/03.01; Ref ID: 31

15. Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)

Datum	05.12.2012
Stellungnahme zu	Pirfenidon/Esbriet®
Stellungnahme von	vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Ch.-Markos Dintsios

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
vfa	<p>In der Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V zu Pirfenidon (Esbriet®) ist das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) bei seiner Einstufung zum Ausmaß des Zusatznutzens zu „kein Zusatznutzen belegt“ gelangt. Dieser Einstufung kann sich der vfa sowohl aus rechtlichen als auch aus rein methodischen Gründen nicht anschließen und verweist auf die Einstufung durch den pharmazeutischen Unternehmer in seinem eingereichten Dossier zur Nutzenbewertung von Pirfenidon nach §35 a SGB V.</p> <p>Rechtliche Aspekte</p> <p>Bei Pirfenidon handelt es sich um ein Orphan Drug (Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens) zur Behandlung der (leichten bis mittelschweren) idiopathischen pulmonalen Fibrose. Nach §35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs bereits durch seine Zulassung als belegt. Somit sind auch in der Verfahrensordnung des G-BA und in der entsprechenden Dokumentvorlage Sonderregelungen vorgesehen. Nachweise gemäß § 5 Absatz 1 bis 6 der G-BA VerfO müssen nicht vorgelegt werden. § 5 Absatz 7 bleibt hiervon unberührt; das Ausmaß des Zusatznutzens ist für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen. Dieser Pflicht ist auch der pharmazeutische Unternehmer (InterMune) mit Einreichung des Dossiers nachgegangen und hat für Pirfenidon einen beträchtlichen Zusatznutzen beansprucht, was in Anbetracht der Tatsache des Vorliegens eines Orphan Drugs und der vorhandenen Evidenz nachvollziehbar erscheint. Dagegen ist die Einstufung durch das IQWiG rechtlich zu hinterfragen.</p>	Zum Vorgehen der Bewertung des Zusatznutzens bei orphan drugs siehe Stellungnahme von InterMune.

Nach § 6 der Verfahrensordnung des G-BA erfolgt die Nutzenbewertung auf Basis der arzneimittelrechtlichen Zulassung. In § 92 Abs. 2 Satz 11 SGB V lautet es: Verordnungseinschränkungen oder -ausschlüsse... dürfen den Feststellungen der Zulassungsbehörde über Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit eines Arzneimittels nicht widersprechen. Da der Zusatznutzen für Orphan Drugs nach § 35a SGB V durch die Zulassung als belegt gilt und somit die Bindungswirkung der arzneimittelrechtlichen Zulassungsentscheidung auf die sozialrechtliche Nutzenbewertung hier gegeben ist, ist eine Einstufung des Zusatznutzens durch das IQWiG rechtlich nicht ableitbar und darüber hinaus überflüssig. Ein bedeutsamer Zusatznutzen ist per Gesetz für zugelassene Orphan Drugs vorgesehen. Vielmehr soll im Dossier auf die Patientengruppen mit diesem bedeutsamen Zusatznutzen Bezug genommen werden.

Das IQWiG gelangt zu seiner Einstufung des Zusatznutzens, indem es für den Nutzen einen geringen positiven Effekt geringen negativen Effekten in zwei Fällen und beträchtlich in einem Fall gegenüberstellt, übersieht dabei aber vollkommen, dass die Zulassungserteilung eine positive Bewertung aller aggregierten Nutzen-Risiko-Aspekte beinhaltet und dass der G-BA auf Grundlage derselben Evidenz kein Überwiegen der Schadenspotentiale gegenüber den Nutzenaspekten annehmen darf und die Bindungswirkung des AMR gegenüber dem Sozialrecht hier gilt. Die Beweislast für Widerlegung durch neue Evidenz liegt beim G-BA. Im Dossier sind dieselben Studien eingeschlossen, die für die Zulassung relevant waren. Neue Evidenz, die Nutzen-Risiko-Aspekte betrifft, liegt somit nicht vor. Ein fehlender Widerruf der Zulassung bindet auch den G-BA.

Zusammenfassend heißt dies, dass das IQWiG nicht eine erneute Nutzen-Risiko-Abwägung (Zusatznutzen versus unerwünschte Ereignisse) durchführen kann, die in ihrer Qualität von der entsprechenden Abwägung der Zulassungsbehörde abweichen kann.

	<p>Darüber hinaus verwendet das IQWiG auch in seiner Bewertung des Zusatznutzens von Pirfenidon nach § 35a SGB V die bereits im Falle von Ticagrelor vorgestellte Vorgehensweise zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens, die weder internationalen Standards der Evidenzbasierten Medizin entspricht, noch im Rahmen der Beschlussfassung zu Ticagrelor vom G-BA aus triftigen Gründen als Grundlage genommen wurde.</p> <p>Eine Einstufung des Zusatznutzens von Pirfenidon durch das IQWiG ist rechtlich zu hinterfragen und darüber hinaus aufgrund einer nicht methodisch akzeptierten Vorgehensweise abzulehnen.</p> <p>Methodische Aspekte</p> <p>1. Hintergrund</p> <p>Die Antworten der dem medizinisch-fachlichen Berater durch das IQWiG im Rahmen seines angewandten Fragekatalogs gestellten Fragen sind erneut nicht explizit berichtet worden. Da die Bewertung des IQWiG einer Anhörung unterworfen wird, ist die Darlegung der Antworten der medizinisch-fachlichen Berater von Relevanz, insofern diese auf den Bericht des IQWiG in wichtigen Fragestellungen wie beispielsweise alternative Behandlungen für ein gegebenes Krankheitsbild Einfluss nehmen kann. Gleiches gilt auch für die befragten Patienten bzw. Patientenorganisationen. Mit der Darlegung der potenziellen Interessenkonflikte ist das Transparenzgebot, auf das sich das Institut selbst in der Öffentlichkeit bezieht, nicht erfüllt. Eine ausreichende Transparenz erfordert die Veröffentlichungen der Antworten der durch das IQWiG befragten Experten und Patienten.</p> <p>Weiter lautet es unter 1.1 Verlauf des Projektes, dass keine Rückmeldungen von Patienten bzw. deren Organisationen eingegangen sind. Hier ist das Vorgehen zu hinterfragen, da evtl. bei</p>	<p>Der G-BA hat für seine Entscheidung zum Ausmaß des Zusatznutzens von Pirfenidon nicht den methodischen Vorschlag des IQWiG zur Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens (Anhang A der Nutzenbewertung zu Ticagrelor) zugrunde gelegt.</p> <p>Bezüglich der Beteiligung von Experten und Patienten sind die Fragen auf der Homepage des IQWiG veröffentlicht.</p> <p>Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung interne Expertise einzuholen. Anhaltspunkte dafür, dass die Einbindung von externen Personen die Nutzenbewertung des IQWiG in sachwidriger Weise</p>
--	--	--

	<p>seltene Erkrankungen und vulnerablen Patientengruppen entsprechende Patientenselbsthilfegruppen oder -organisationen nicht vorhanden sind. Ein proaktives Vorgehen in diesen Fällen durch gezielte Ansprache betroffener Patienten wäre in Erwägung zu ziehen.</p> <p>2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung in Kombination mit 2.2 Fragestellung und 2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p>Es wird im Bericht zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens Pirfenidon mit der so genannten <i>best supportive care</i> (BSC) als vom G-BA festgesetzte zweckmäßige Vergleichstherapie bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer idiopathischer pulmonaler Fibrose verglichen. Der pharmazeutische Unternehmer benennt als zweckmäßige Vergleichstherapie für Pirfenidon bei idiopathischer Lungenfibrose die Nichtbehandlung der Erkrankung und begründet in seinem eingereichten Dossier in Modul 3 Abschnitt 3.1 dieses Vorgehen. Dieser Begründung ist das IQWiG nicht gefolgt, obwohl es mit dem pharmazeutischen Unternehmer übereinstimmt, dass es in der Literatur kein zugelassenes Arzneimittel für diese Indikation gibt und dass die Lungentransplantation als Therapieoption nur sehr begrenzt einsetzbar ist. Dabei wird verkannt, dass fehlende arzneimittelrechtlichen Zulassungen im Anwendungsgebiet der Behandlung der leichten bis mittelschweren idiopathische pulmonale Fibrose für Arzneimittel, die Anwendung innerhalb der BSC finden, BSC als off label use zum Teil qualifizieren und somit die Anwendung dieser Therapieschemata nach heutiger Rechtslage nicht mehr zulässig ist und dadurch auch nicht die Voraussetzungen für eine zweckmäßige Vergleichstherapie erfüllt sind.</p> <p>Es wird evident, dass die vom phamazeutischen Unternehmer im Rahmen seines Dossiers eingesetzte Vergleichstherapie (Nichtbehandlung der Erkrankung) die einzige rechtmäßige</p>	<p>beeinflusst haben könnte, sind für den G-BA nicht erkennbar.</p> <p>Zu den weiteren vorgetragenen Argumenten siehe Stellungnahme von InterMune.</p>
--	---	--

Therapieoption zum jetzigen Zeitpunkt sein kann.

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung in Kombination mit 2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool und 2.3.1 Eingeschlossene Studien sowie 2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung und 2.7.2.3.2 Studienpool

Das IQWiG schließt nicht alle identifizierten Studien in seine Bewertung ein. Es schließt die beiden RCTs PIPF-004 und PIPF-006 ein, berücksichtigt aber nicht die beiden RCTs SP2 und SP3. Begründet wird dies damit, dass die Studien SP2 und SP3 als Kontrollgruppe keine BSC einsetzen.

In seiner Kommentierung zur Informationsbeschaffung moniert das IQWiG die Vorgehensweise des pharmazeutischen Unternehmers, obwohl dieser seine Suche in bibliografischen Datenbanken auf der Recherchestrategie eines systematischen Reviews aufbaut. Es wird vom IQWiG angegeben, dass der Indikationssuchblock des Reviews sensitiver war und dass es unklar sei, ob die Suchstrategie zu Pirfenidon grundsätzlich in der Lage gewesen sei, relevante Studien zu finden. Es wird moniert, dass es fraglich sei, ob die Suchzeile „Idiopathic Pulmonary Fibrosis [All fields]“ die Erkrankung in ausreichender Sensitivität abbildet. Das IQWiG konnte aber keine weiteren Studien selber identifizieren, so dass die Kommentare diesbezüglich eher hinfällig erscheinen, insbesondere in Anbetracht der Tatsache, dass der pharmazeutische Unternehmer des Orphan Drugs Pirfenidon die Studien hierzu kennt und dass durchaus forschungsfrageabhängig spezifischer oder sensitiver recherchiert werden kann. Bei der systematischen Literaturrecherche gilt das PICO-Schema als ausschlaggebend und diesem ist auch der Ersteller des Dossiers gefolgt.

Das IQWiG schloss aus seiner Bewertung die Studien SP2 (randomisiert-kontrollierte doppelblinde Phase-II-Studie aus Japan)

und SP3 (randomisiert-kontrollierte doppelblinde Phase-III-Studie aus Japan) aus. Dies wird damit begründet, dass beide Studien nicht die zweckmäßige Vergleichstherapie BSC als Komparator zu Pirfenidon einsetzten.

Da es keine Evidenz zum Nutzen der Therapie mit Kortikosteroiden gibt (s. Abschnitt 3.1.3), ist der Ausschluss der beiden Studien SP2 und SP3 insbesondere wegen des stark eingeschränkten Einsatzes des Kortikosteroids Prednisolon nicht nachvollziehbar. Ferner ist auch im Rahmen der medikamentösen Begleitbehandlung nach dem BSC-Schema die Kortikosteroidgabe erlaubt.

Des Weiteren ist die Berücksichtigung von ausschließlich kontrollierten Studien für die Erfassung von Nebenwirkungen und somit der Ausschluss der beiden offenen unkontrollierten Verlängerungsstudien Studien PIPF-002 und PIPF-012 nicht nachvollziehbar, sind Nebenwirkungen oft nicht im Rahmen von RCTs alleine erkennbar bzw. liegt aus Verlängerungsstudien vorhandene Evidenz für Nebenwirkungen vor, die nicht unberücksichtigt bleiben sollte.

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung in Kombination mit 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen und 2.7.2.4.3 Ergebnisse

Das IQWiG sieht keinen statistisch signifikanten Unterschied bei der Gesamtmortalität im Vergleich von Pirfenidon zu BSC. Es ignoriert in seiner Betrachtung die IPF-bezogene Todesfälle unter Behandlung (krankheitsbedingte Mortalität unter Behandlung), obwohl aus beiden eingeschlossenen Studien (PIPF-004 und PIPF-006) eindeutig hervorgeht, dass es einen erheblichen Vorteil zugunsten von Pirfenidon diesbezüglich gibt (RR = 0,48; KI_{95%} = 0,25 - 0,95; p = 0,034 für die Meta-Analyse beider Studien). Das IQWiG moniert, dass die isolierte Betrachtung der IPF-bedingten Mortalität unter Behandlung (bis zu 28 Tage nach Beendigung der Behandlung) nicht sinnvoll sei und beharrt auf die Betrachtung der Gesamtmortalität. Hierdurch wird

ein eindeutig positiver Effekt der Behandlung negiert und auf Todesereignisse abgestellt, zu welchen eine direkte Kausalitätskette mit der Behandlung mit Pirfenidon fehlt. Diese Kausalitätskette ist dagegen bei der Betrachtung der IPF-bedingten Mortalität unter Behandlung eindeutig gegeben. Die Nichtberücksichtigung der IPF-bedingten Mortalität unter Behandlung ist somit nicht nachvollziehbar.

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung in Kombination mit 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen und 2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene sowie 2.7.2.4.3 Ergebnisse

Bei dem Morbiditätsendpunkt Belastbarkeit (6-Minuten-Gehstrecke) erkennt das IQWiG einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Pirfenidon, stuft aber die Ergebnissicherheit von Beleg auf Hinweis herunter, weil das Responderkriterium (≥ 50 Meter) post-hoc festgelegt wurde. Dieses Vorgehen kann nicht nachvollzogen werden, zeigt sich in der Mittelwertdifferenz von 24 Metern ($KI_{95\%} = 4 - 43$ Meter) auch ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Pirfenidon und liegt dieser Wert innerhalb der von du Bois 2011 ermittelten Spanne für eine minimale klinisch relevante Änderung (MCID) mit 24 - 45 Metern. Da das stetige Merkmal Gehstrecke im Rahmen der eingeschlossenen Studien ex ante als Endpunkt geplant und erhoben wurde(s. Abschnitt 2.3.2) und innerhalb der im Rahmen der Veröffentlichung von du Bois 2011 gefundenen MCID-Spannweite liegt, ist nicht nur auf Ebene der Responderbetrachtung sondern auch unter Verwendung des stetigen Endpunktes 6-Minuten-Gehstrecke ein eindeutiger Beleg für einen Zusatznutzen geliefert. Die Herabstufung von Beleg auf Hinweis ist insofern unverständlich, als bereits eine Verschlechterung um 24-45 m als minimale klinisch relevante Änderung auch nach Auffassung des IQWiG ausgereicht hätte.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Das IQWiG führt Meta-Analysen der Studien PIPF-004 und PIPF-006

	<p>durch, weil seiner Ansicht nach der pharmazeutische Unternehmer primär über die Behandlungsarme gepoolte Analysen individueller Patientendaten vorgelegt hat, die die Randomisierung innerhalb der einzelnen Studien nicht berücksichtigen und keine Einschätzung der Heterogenität erlauben. Bei näherer Betrachtung der Studienpopulationen (Tabelle 4) zeigen sich marginalste Unterschiede (das IQWiG spricht von keinen relevanten Unterschieden), so dass gepoolte Analysen auf Ebene von Behandlungsarmen durchaus in diesem Fall als geeignet erscheinen, was auch daraus hervorgeht, dass die vom IQWiG durchgeführten Meta-Analysen geringe Heterogenität zeigten.</p> <p>2.7.2.4.3 Ergebnisse</p> <p>Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität legt der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen anhand eines Responsekriteriums zum modifizierten SGRQ-1 vor. Das IQWiG moniert, dass zum modifizierten SGRQ-1 keine Aussagen zur Gültigkeit des ≥ 4 Punkte Responsekriteriums vorliegen wie für den SGRQ. Da der modifizierte SGRQ-1 (IPF spezifischer) aber weniger Fragebogenitems beinhaltet, ist das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers das Responsekriterium auf ≥ 4 Punkte als MID zu setzen konservativ angelegt. Das IQWiG moniert auch die Kombination von SGRQ-1 und Tod als unbegründet und für die Beschreibung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nicht geeignet. Hierbei verkennt das IQWiG, dass durchaus in der Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität breit akzeptierte Maße wie das QALY zum Einsatz kommen, die Lebensqualität und Lebensjahre kombinieren und in dieser Funktion als geeignet angesehen werden, gesundheitsbezogene Lebensqualität zu erfassen.</p>	
vfa	3. Kosten der Therapie	

	<p>3.1.4 Prävalenz und Inzidenz</p> <p>Die schlechte epidemiologische Studienlage, die im Allgemeinen für Deutschland gilt, kann nicht dem pharmazeutischen Unternehmer vorgeworfen werden. Dieser hat aus den identifizierten Quellen seine Angaben zur Herleitung der Prävalenz und Inzidenz gemacht.</p> <p>3.2.5 Jahrestherapiekosten</p> <p>Das IQWiG moniert die Berücksichtigung der Compliance bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten und geht von einer Unterschätzung der entsprechenden Kosten für die GKV in Höhe von 20% aus. Dazu ist anzumerken, dass Compliance-Überlegungen für das Kostengeschehen von Relevanz sind und ihre Nichtberücksichtigung zu Überschätzungen führen kann. Die Berücksichtigung von Compliance ist als realitätsnaher Ansatz zu betrachten und nicht als Mangel bei der Kostenabschätzung. Da aufgrund mangelnder epidemiologischer Daten für Deutschland eine höhere Unsicherheit in der Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung vorliegt, erscheint das Argument einer systematischen Unterschätzung der Jahrestherapiekosten durch Berücksichtigung der Compliance weniger stichhaltig.</p>	
vfa	<p>Abschließend sei angemerkt, dass außer den bereits im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und im Bewertungsbericht des IQWiG genannten Literaturquellen keine weiteren Literaturquellen im Rahmen der Stellungnahme zitiert wurden und somit keine zusätzlichen Quellen inklusive einer RIS-Datei eingereicht werden. Alle zitierten Quellen liegen somit dem G-BA vor.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
		Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
		Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

16. Stellungnahme des Bundesverbands der pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)

Datum	05.01.2012
Stellungnahme zu	Pirfenidon/Esbriet®
Stellungnahme von	Bundesverband der pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
BPI	<p>Die Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V des Wirkstoffs Pirfenidon durch das IQWiG (Auftrag A 11-18) verstößt in einer Vielzahl von Punkten gegen geltendes Recht, wobei die Verstöße in dieser Verbands-Stellungnahme nur insoweit aufgegriffen werden, als sie für die frühe Nutzenbewertung von Arzneimitteln allgemein oder im Hinblick auf sog. orphan drugs im Besonderen von Bedeutung sind. Im Übrigen wird auf die Stellungnahme des betroffenen pharmazeutischen Unternehmens InterMune verwiesen.</p> <p style="text-align: center;">I.</p> <p>1. Europarechtlich setzt die Ausweisung eines Arzneimittels als Arzneimittel für seltene Leiden (im Folgenden: "orphan drug") neben dem Nachweis der Ausrichtung auf eine lebensbedrohliche oder zu chronischer Invalidität führende seltene Krankheit voraus, dass</p>	<p>Zum Vorgehen der Bewertung des Zusatznutzens bei orphan drugs siehe Stellungnahme von InterMune.</p>

	<p><i>„in der Gemeinschaft noch keine zufriedenstellende Methode für die Diagnose, Verhütung oder Behandlung des betreffenden Leidens zugelassen wurde oder dass das betreffende Arzneimittel – sofern eine solche Methode besteht – für diejenigen, die von diesem Leiden betroffen sind, von erheblichem Nutzen sein wird“ (Art. 3 Abs. 1 Verordnung (EG) Nr. 141/2000).</i></p> <p>Wird ein orphan drug zugelassen, ist damit nach Europarecht belegt, dass es entweder die einzige wirksame Arzneitherapie der bislang nicht zufriedenstellend behandelbaren seltenen Krankheit darstellt oder aber – bei Verfügbarkeit zufriedenstellender Methoden – einen erheblichen Nutzen aufweist, was nach der Legaldefinition in Art. 3 Abs. 2 Verordnung (EG) Nr. 847/2000 einen klinisch relevanten Vorteil oder einen bedeutenden Beitrag zur Behandlung von Patienten meint. Mit der Zulassung eines orphan drug ist mithin europarechtlich stets ein Zusatznutzen</p>	
--	--	--

	<p>gegenüber dem zuvor bestehenden Behandlungsstandard anerkannt.</p> <p>2. Zwar ist der nationale Gesetzgeber bei der Regulierung des Leistungsumfangs seines Gesundheitssystems nicht gehindert, weitere Hürden für die Erstattungsfähigkeit zugelassener Arzneimittel aufzustellen, doch entspricht es der Rechtsprechung des Bundessozialgerichts zum Leistungsumfang der Gesetzlichen Krankenversicherung, dass die Bewertung der Arzneimittel-Zulassungsbehörden im Zulassungsverfahren an die Stelle einer eigenständigen GKV-bezogenen Bewertung der Zweckmäßigkeit von Fertigarzneimitteln tritt; demgemäß wird der Erlaubnisvorbehalt für neue Behandlungsmethoden gem. § 135 Abs. 1 SGB V nicht auf Fertigarzneimitteltherapien erstreckt (ständige Rechtsprechung, z.B. BSG vom 19.03.2002 – B 1 KR 37/00 R; zuletzt BSG vom 01.03.2011 – B 1 KR 7/10 R). Konsequenterweise dürfen Entscheidungen im GKV-System den Feststellungen der Zulassungsbehörden über</p>	
--	--	--

	<p>Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit eines Arzneimittels nicht widersprechen (so nun explizit § 92 Abs. 2 S. 12 SGB V und § 7 Abs. 2 S. 6 AM-NutzenV).</p> <p>3. Umstritten ist, inwieweit dieser rechtliche Ausgangsbefund Nutzenbewertungen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss und/oder das IQWiG, die stets auf einen Vergleich eines bewerteten Arzneimittels mit einer anderen Therapieoption zielen, beeinflusst (vgl. nur Huster, Gesundheitsrecht 2011, S. 76, 80). Im Hinblick auf orphan drugs ist hierbei indessen zu berücksichtigen, dass die Ausweisung als orphan drug stets eine Bewertung der zuständigen europäischen Arzneimittelbehörden im Versorgungskontext und damit insbesondere im Hinblick auf verfügbare alternative Methoden enthält (s.o., Art. 3 Abs. 1b Verordnung (EG) Nr. 41/2000). Vor diesem Hintergrund ist es naheliegend, dass die in der Rechtsprechung des Bundessozialgerichts für Therapien mit Fertigarzneimitteln anerkannte Übernahme der</p>	
--	---	--

	<p>Bewertungen der Arzneimittelbehörden hinsichtlich Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit im Bereich der orphan drugs auch auf den mit der Zuerkennung des orphan drug-Status einhergehenden Anerkennung eines Zusatznutzens übertragen wird.</p> <p>Genau diesen Gedanken übernahm der AMNOG-Gesetzgeber in § 35a Abs. 1 S. 10 SGB V, indem er den an sich im Verfahren der frühen Nutzenbewertung vom pharmazeutischen Unternehmer zu belegenden Zusatznutzen für zugelassene orphan drugs als belegt ansieht.</p> <p>4. Konsequenterweise formuliert § 35a Abs. 1 S. 10 2. Hs. SGB V, dass der pharmazeutische Unternehmer eines zugelassenen orphan drug Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht vorlegen muss.</p> <p>Im Umkehrschluss muss der pharmazeutische</p>	
--	---	--

Unternehmer eines zugelassenen orphan drug im Nutzenbewertungsdossier nur noch die Angaben nach § 35a Abs. 3 Nr. 1, 4-6 SGB V, also zu den zugelassenen Anwendungsgebieten, zur Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, zu den Kosten der Therapie für die Gesetzliche Krankenversicherung sowie zur Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung übermitteln.

Nach unserer Einschätzung **verstößt** Kapitel 5 § 12 Nr. 1 S. 2 VerfO G-BA **gegen** diese **gesetzliche Regelung**, wenn es vom pharmazeutischer Unternehmer eines zugelassenen orphan drug verlangt, das **Ausmaß des Zusatznutzens nachzuweisen**. Der Nachweis des Ausmaßes eines Zusatznutzens setzt nämlich stets den Nachweis eines Zusatznutzens voraus, der jedoch nach dem klaren Wortlaut des § 35a Abs. 1 S. 10 SGB V gerade nicht zu führen ist.

Eine detaillierte Auseinandersetzung mit den unter

I. angesprochenen Aspekten enthält das dieser Stellungnahme beigefügte **Kurzgutachten**, auf das an dieser Stelle verwiesen wird.

Nichtsdestoweniger wird im Folgenden auf der Grundlage der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses Stellung genommen.

II.

Die IQWiG-Nutzenbewertung von Pirfenidon verstößt gegen die rechtlichen Vorgaben der frühen Nutzenbewertung in vielerlei Hinsicht. Dies gilt zunächst unabhängig von den Besonderheiten für orphan drugs:

1. Der in § 92 Abs. 2 S. 12 SGB V gesetzlich niedergelegte Vorrang der Bewertung von Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit eines Arzneimittels durch die Zulassungsbehörde wird im Hinblick auf die frühe Nutzenbewertung explizit in § 7 Abs. 2 S. 6 AM-NutzenV geregelt:

	<p><i>„Die Bewertung darf den Feststellungen der Zulassungsbehörde über Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels nicht widersprechen.“</i></p> <p>Bewertet die Zulassungsbehörde Pirfenidon als wirksam, weil das Arzneimittel die krankheitsbedingte Änderung der forcierten Vitalkapazität (FVC) hinreichend positiv beeinflusst, so ist diese Bewertung der Zulassungsbehörde des primären Endpunktes FVC als ausreichender Wirksamkeitsbeleg der frühen Nutzenbewertung rechtsverbindlich vorgegeben. Indem das IQWiG die FVC nicht als relevanten Nutzenparameter anerkennt, widerspricht es der Bewertung der Zulassungsbehörde und verstößt damit gegen § 7 Abs. 2 S. 6 AM-NutzenV.</p> <p>2. Die Rechtsbindung des IQWiG an die Bewertung der Zulassungsbehörde über die Wirksamkeit erstreckt sich nach § 7 Abs. 2 S. 6 AM-NutzenV (und § 92 Abs. 2 S. 12 SGB V) auch auf die</p>	
--	---	--

	<p>Bewertung der Unbedenklichkeit des Arzneimittels. Dementsprechend darf die frühe Nutzenbewertung die Schadenspotenziale von Pirfenidon nicht in Widerspruch zur Zulassungsentscheidung bewerten. Dies geschieht in der IQWiG-Nutzenbewertung indessen, wie in der Stellungnahme des betroffenen Unternehmens InterMune näher ausgeführt wird. Besonders deutlich zeigt sich dieser Verstoß gegen die rechtlichen Vorgaben darin, dass sowohl die frühe Nutzenbewertung des IQWiG als auch die Zulassungsentscheidung der EMA auf einer Bewertung der Zulassungsstudien PIPF-004 und PIPF-006 basiert. Während die Zulassungsbehörde mit der Zulassung ein Überwiegen des Nutzens gegenüber dem Risiko ausdrückt (vgl. § 25 Abs. 2 Nr. 5 AMG bzw. Artt. 12 Abs. 1; 14 Abs. 2 VO (EG) Nr. 726/2004), bewertet das IQWiG dieselben Studien abweichend dahingehend, dass das Schadenspotential den Nutzen zumindest aufwiegt. Damit widerspricht das IQWiG offensichtlich der Bewertung der Zulassungsbehörde und verstößt gegen § 7 Abs. 2</p>	
--	--	--

	<p>S. 6 AM-NutzenV.</p> <p>3. Die Regelungsinention des § 7 Abs. 2 S. 6 AM-NutzenV spiegelt sich auch in § 5 Abs. 3 Satz 3 AM-NutzenV (= Kap. 5 § 18 Abs. 3 VerfO G-BA) wieder, der für die erstmalige Bewertung nach § 35a SGB V zum Zeitpunkt der Markteinführung „<i>grundsätzlich die Zulassungsstudien</i>“ zur Grundlage erklärt. Von begründungsbedürftigen Ausnahmen abgesehen („<i>grundsätzlich</i>“) ist also das von den Zulassungsbehörden akzeptierte Studiendesign zu Grunde zu legen.</p> <p>Vor diesem Hintergrund ist auch die zweckmäßige Vergleichstherapie so zu bestimmen, dass im Regelfall die Zulassungsstudien auf Aussagen befragt werden können.</p> <p>War Vergleichstherapie der Zulassungsstudien von Pirfenidon die Nichtbehandlung, so ist also auch für die Nutzenbewertung gem. § 35a SGB V die Nichtbehandlung schon deshalb zweckmäßige Vergleichstherapie, weil andere Studien nicht zur</p>	
--	--	--

	<p>Verfügung stehen. Damit ist die – in der Stellungnahme des betroffenen Unternehmens InterMune näher kritisierte – Bewertung gegen eine nicht validierte, auch in den vom IQWiG akzeptierten Zulassungsstudien PIPF-004 und PIPF-006 so nicht umgesetzte Best Supportive Care nicht zulässige Vergleichstherapie.</p> <p>Folglich müssen – entgegen dem IQWiG – auch die weiteren vorliegenden Studien über eine Behandlung der IPF mit Pirfenidon gegen Nichtbehandlung in die frühe Nutzenbewertung einbezogen werden.</p> <p>4. Ein weiterer Rechtsverstoß der Wahl der „Best Supportive Care“ als Vergleichstherapie besteht in dem Verstoß gegen die die gesetzliche Vorgabe des § 12 Abs. 1 SGB V umsetzenden Off-Label-Rechtsprechung des Bundessozialgerichts sowie Kap. 5 § 6 Abs. 3 Satz 2 Nr. 1 VerfO G-BA.</p> <p>Nach Kap. 5 § 6 Abs. 3 Satz 1 VerfO G-BA (= § 6 Abs. 2 AM-NutzenV) muss die zweckmäßige</p>	
--	---	--

Vergleichstherapie eine dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein; Satz 2 Nr. 1 der Vorschrift fordert – von begründungsbedürftigen Ausnahmen abgesehen („*grundsätzlich*“) – explizit die arzneimittelrechtliche Zulassung der Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet.

Das vorliegend betroffene pharmazeutische Unternehmen InterMune hat in seiner Stellungnahme näher dargelegt, dass die unter dem Begriff „Best Supportive Care“ zusammengefassten Behandlungsoptionen durchweg nicht diesen rechtlichen Anforderungen entsprechen.

Die Wahl der „Best Supportive Care“ als zweckmäßige Vergleichstherapie verstößt damit auch gegen die ständige Rechtsprechung des Bundessozialgerichts zur Leistungspflicht der Gesetzlichen Krankenversicherung für einen Off-Label-Use (BSG Urteil vom 19.03.2002, Az.: B 1

KR 37/00 R; BSG, Urteil vom 04.04.2006, Az.: B 1 KR 7/05 R). Zwar mögen einige der unter dem Begriff „Best Supportive Care“ zusammengefassten Therapien in der Vergangenheit zulässige off-label-Behandlungsoptionen gewesen sein. Doch liegt nun mit Pirfenidon eine zugelassene Therapie vor. Ein off label use anderer Therapien in diesem Anwendungsgebiet ist daher jetzt sozialversicherungsrechtlich unzulässig. **Wenn aber nach der BSG-Rechtsprechung eine Behandlung der IPF mit Pirfenidon gegenüber den Maßnahmen der „Best Supportive Care“ vorrangig ist, kann die Nutzenbewertung nicht rechtmäßig zu einer Gleichstellung von Pirfenidon und Best Supportive Care gelangen.**

Insbesondere vermögen etwaige Vorteile der im Rahmen der „Best Supportive Care“ eingesetzten Arzneimittel hinsichtlich des Schadenspotenzials (dazu näher kritisch die Stellungnahme des betroffenen Unternehmens InterMune) den Nutzen von Pirfenidon nicht aufzuwiegen, weil die im Rahmen der „Best Supportive Care“ off label

eingesetzten Arzneimittel schon das Mindestmaß an Wirksamkeitsbeleg in Form der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht erfüllen (BSG v. 09.02.2011 – B 6 KA 53/10 B).

5. Aufgabe der frühe Nutzenbewertung ist die Bewertung eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers mit dem Ziel, im Falle eines belegten Zusatznutzens eine Grundlage für die Verhandlung bzw. die Festsetzung eines Erstattungsbetrages gem. § 130b SGB V zu schaffen.

Die Bewertung durch den G-BA (und das IQWiG) ist damit in ihrem Gegenstand beschränkt. Insbesondere ist die Beantwortung der ethisch und politisch schwierigen Frage, welcher Wert in Euro einem bestimmten medizinischen Unterschied zwischen Therapieoptionen beizumessen ist, weder Aufgabe des G-BA noch des IQWiG. Für die Leistungen der GKV maßgebliche Wertungen erfolgen so nicht bereits auf der Ebene der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, sondern erst

auf der Ebene der Erstattungsbetragsfindung gemäß § 130 b SGB V (vgl. Kingreen, Neue Zeitschrift für Sozialrecht 2011, S. 441, 446). Konsequenterweise sind im Verfahren der frühen Nutzenbewertung **nur solche Bewertungen vorzunehmen, die explizit dem Gemeinsamen Bundesausschuss in § 35 a SGB V zugeordnet werden.**

Hieraus folgt an sich, dass hinsichtlich des Nutzens und des Zusatznutzens eines zugelassen orphan drug keinerlei Bewertungen zu treffen sind (§ 35a Abs. 1 S. 10 SGB V). Doch regelt die Verfahrensordnung des G-BA insoweit – unseres Erachtens unter Verstoß gegen die Regelungskompetenz gemäß § 35 a Abs. 1 Satz 8 SGB V – zudem die Aufgabe der Quantifizierung eines Zusatznutzens als erheblich, beträchtlich, gering oder nicht quantifizierbar. Soweit im Rahmen der frühen Nutzenbewertung **unterschiedliche Aspekte des zu bewertenden Arzneimittels** thematisiert werden, stehen die Quantifizierungen aber nebeneinander und **werden nicht** im Wege

eines eigenständigen Bewertungsschritts gegeneinander abgewogen und quasi „verrechnet“. Demgemäß stellt etwa der Beschluss des G-BA über die frühe Nutzenbewertung von Ticagrelor vom 15.12.2011 zahlreiche – indikationsbezogene – Bewertungsergebnisse nebeneinander.

Für die frühe Nutzenbewertung von Pirfenidon gilt dementsprechend, dass Ergebnisse zu einzelnen Nutzenbewertungsaspekten nicht gegeneinander aufgerechnet werden dürfen, sondern als Ergebnisse nebeneinander zu stellen sind. Die nähere Bewertung der einzelnen Nutzenaspekte im Sinne einer Gesamtaufrechnung ist sodann im Rahmen des Verfahrens nach § 130b SGB V vorzunehmen.

Vor diesem rechtlichen Hintergrund ist es rechtswidrig, wenn das IQWiG seine Einzelergebnisse zu Nutzen und Schaden von Pirfenidon in einem rechtlich nicht vorgesehenen eigenständigen Bewertungsschritt zu einem

Gesamtergebnis „verrechnet“.

III.

Die IQWiG-Nutzenbewertung von Pirfenidon verstößt daneben gegen spezifische rechtliche Vorgaben für die Nutzenbewertung von orphan drugs:

1. Nach Kapitel 5 § 12 Nr. 1 VerfO G-BA muss der pharmazeutischer Unternehmer eines zugelassenen orphan drug wegen des durch die Zulassung belegten Zusatznutzens Nachweise gem. § 5 Abs. 1-6 nicht vorlegen; § 5 Abs. 7 bleibt unberührt. Hieraus folgt, dass nach der für das IQWiG verbindlichen Verfahrensordnung das Ausmaß des Zusatznutzens gemäß Kapitel 5 § 5 Abs. 7 VerfO G-BA (= § 5 Abs. 7 AM-NutzenV) zu klassifizieren ist. Da jedoch nach der gesetzlichen Vorgabe des § 35a Abs. 1 S. 10 SGB V der Zusatznutzen als belegt gilt, kommt nur eine Klassifizierung nach Kapitel 5 § 5 Abs. 7 Nr. 1-4 VerfO G-BA in Betracht.

Offensichtlich **verstößt** damit das Ergebnis der **Beurteilung des IQWiG**, dass **kein Zusatznutzen belegt** sei, **gegen** die **gesetzliche Vorgabe** des § 35a Abs. 1 S. 10 SGB V.

2. Näherhin folgt aus der begrenzten Verweisung des Kapitels 5 § 5 Nr. 1 VerfO G-BA auf den § 5, dass zahlreiche weitere Anforderungen an den Nachweis des Zusatznutzens durch den pharmazeutischen Unternehmer für die frühe Nutzenbewertung von zugelassenen orphan drugs nicht gelten.

Da Kapitel 5 § 5 Abs. 4 VerfO G-BA für die frühe Nutzenbewertung zugelassener orphan drugs **nicht gilt**, sind im Dossier keine Aussagen zur Ergebnissicherheit vorzulegen. Die **Beurteilung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens** ist mithin **nicht Gegenstand der frühen Nutzenbewertung eines zugelassenen orphan drug**. Bestätigt wird dies etwa durch Nr. 4.4.4 des

in Anlage II zum 5. Kapitel Verfo G-BA enthaltenen Musters des Moduls 4, das insoweit keine Angaben des pharmazeutischen Unternehmers einfordert.

Mangels Notwendigkeit solcher Angaben hat das IQWiG, dessen Aufgabe sich auf die Bewertung des Dossiers beschränkt, ebenfalls keine Aussage zur Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens zu treffen. Gegen diese Vorgabe verstößt das IQWiG in der frühen Nutzenbewertung von Pirfenidon durchgehend.

Insbesondere ist es rechtswidrig, den vom pharmazeutischen Unternehmer vorgetragene Beleg eines Zusatznutzens in Form einer geringeren Verschlechterung der 6-Minuten-Gehstrecke wegen (vermeintlicher) Ergebnisunsicherheit von „Beleg“ auf „Hinweis“ abzuwerten. Hierin liegt ein offensichtlicher Verstoß gegen Kapitel 5 § 12 Nr. 1 S. 1 Verfo G-BA.

3. Durch die **Nichtanwendung von Kapitel 5 § 5**

Abs. 2, 5 und 6 Verfo G-BA drückt die für das IQWiG verbindliche Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses aus, dass die in der IQWiG-Methodik angelegte Fokussierung auf die Analyse von Studien nach den dort niedergelegten Kriterien der evidenzbasierten Medizin in dieser Form auf die frühe Nutzenbewertung zugelassener orphan drugs keine Anwendung findet. Da der Zusatznutzen von Pirfenidon durch die Zulassung als orphan drug als belegt gilt, ist es **unzulässig, wenn das IQWiG** unter Berufung auf die in den nicht anwendbaren Verfahrensregeln niedergelegten Grundsätze der evidenzbasierten Medizin **Validierungsanforderungen stellt, die vom pharmazeutischen Unternehmer im Rahmen der frühen Nutzenbewertung eines zugelassenen orphan drug nicht zu erfüllen sind** – und im Übrigen gerade wegen der Seltenheit der Erkrankung häufig nicht erfüllbar sind.

Dies gilt etwa für

– die **Validierung der FVC als aussagekräftiger**

	<p>Surrogatparameter für Mortalitäts- bzw. Morbiditätsendpunkte (näher dazu die Stellungnahme des betroffenen Unternehmens InterMune);</p> <ul style="list-style-type: none">– die unterbliebene Anerkennung eines Zusatznutzens wegen geringer Mortalität aufgrund fehlender statistischer Signifikanz der Ergebnisse hinsichtlich der Gesamtmortalität. Hier verstößt das IQWiG nicht nur gegen die für die frühe Nutzenbewertung eines zugelassenen orphan drug maßgeblichen rechtlichen Vorgaben, sondern verkennt auch die Besonderheiten eines orphan drug, wenn es bei an sich überzeugenden Konfidenzintervallen eine Signifikanz des positiven Studienergebnisses allein deshalb ablehnt, weil der p-Wert $< 0,05$ nicht erreicht wird, obwohl dies Ausdruck des für orphan drugs typischen Problems ausreichender Studienpower ist (näher dazu die Stellungnahme des betroffenen Unternehmens InterMune). <p>Anzumerken ist schließlich, dass das IQWiG die</p>	
--	--	--

von ihm aufgestellten Validierungsanforderungen hinsichtlich der Vergleichstherapie „Best Supportive Care“ selber nicht einhält und sich insoweit auch rechtswidrig selbstwidersprüchlich verhält (näher dazu die Stellungnahme des betroffenen Unternehmens InterMune).

IV.

Als **Fazit** lässt sich zusammenfassen, dass die frühe Nutzenbewertung von Pirfenidon durch das IQWiG zeigt, dass sich das IQWiG hinsichtlich zahlreicher Aspekte nicht an die rechtlichen Vorgaben einer frühen Nutzenbewertung hält und insbesondere wiederholt gegen Sonderregelungen für die Bewertung zugelassener orphan drugs verstößt. Eine Gesamtschau der IQWiG-Nutzenbewertung erweckt gar den Anschein, dass das IQWiG sich bewusst von den für zugelassene orphan drugs geltenden Sonderregelungen distanziert, wenn es etwa rügt, dass der pharmazeutische Unternehmer in Modul 4 des Dossiers nur den Unterpunkt 4.4.4 ausgefüllt hat oder aber es die im Modul 4 für orphan drugs nicht geforderten Angaben zur

	<p>Informationsbeschaffung vermisst.</p> <p>Zentraler Kern der Kritik ist dabei der Verstoß gegen die gesetzliche Vorgabe des § 35a Abs. 1 S. 10 SGB V, dass ein Zusatznutzen eines zugelassenen orphan drug als belegt gilt. Dieser Rechtsverstoß liegt bereits auf der Hand, wenn man das Ergebnis des IQWiG „kein Zusatznutzen belegt“ betrachtet. Hintergrund dieses so offensichtlichen Rechtsverstoßes ist, dass die gesetzgeberische Entscheidung, dass für zugelassene orphan drugs der Zusatznutzen als belegt gilt, nicht akzeptiert wird, sondern das IQWiG stattdessen das Dossier auf Nachweise eines Zusatznutzens prüft, die der pharmazeutische Unternehmer im Dossier gar nicht vorzulegen hat (§ 35a Abs. 1 S. 10, 2. Hs. i.V.m. Abs. 1 S. 3 Nr. 2, 3 SGB V). Zudem verwendet das IQWiG hierbei eine Methodik, die von derjenigen der Zulassungsbehörde abweicht, obwohl die Bewertungen der Zulassungsbehörde bei orphan drugs nicht nur hinsichtlich Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit, sondern auch hinsichtlich der mit der Zuerkennung des orphan drug-Status einhergehenden Anerkennung eines Zusatznutzens verbindlich vorgegeben sind.</p>	
--	---	--

	<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmens InterMune sowie seiner Stellungnahme gilt ein Zusatznutzen als belegt. Ausmaß des Zusatznutzens ist ein „beträchtlicher Zusatznutzen“. Der beträchtliche Zusatznutzen besteht für alle Patienten, die der Zulassungsindikation von Pirfenidon unterfallen.</p>	
--	--	--

17. Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie & Beatmungsmedizin (DGP)

Datum	<< 20.12.2011 >>
Stellungnahme zu	<< Pirfenidon / Esbriet >>
Stellungnahme von	<< Deutsche Gesellschaft für Pneumologie & Beatmungsmedizin (DGP) >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
DGP	<p><u>Prognostische Bedeutung der FVC bei der IPF:</u></p> <p>Die fehlende Berücksichtigung dieses Lungenfunktionsparameters und primären Studienendpunktes stellt nach Ansicht der DGP einen gravierenden Fehler der Nutzenbewertung von Pirfenidon dar und steht in einem klaren Widerspruch zu der in der internationalen wissenschaftlichen Literatur hinterlegten Erkenntnissen: Seit einem Jahrzehnt ist der überragende prognostische Stellenwert der forcierten Vitalkapazität (FVC) bei der IPF durch kontrollierte klinische Studien wissenschaftlich belegt (Jegal et al Am J Respir Crit Care Med 171:639-944, 2005; Collard et al Am J Respir Crit Care Med 168:538-524, 2003; King et al Chest 127:171-177, 2005; Latsi et al Am J Respir Crit Care Med 168:531-537, 2003; Flaherty et al Am J Respir Crit Care Med 168:543-548, 2003). Aus guten Gründen sind daher mit wenigen Ausnahmen alle randomisierten, kontrollierten Interventionsstudien auf dem Gebiet der IPF (u.a. Raghu et al N Engl J Med 350:125-133, 2004; Antoniou et al Eur Respir J 28:496-504, 2006; Demedts et al N Engl J Med 353:2285-2287, 2005; Raghu et al Am J Respir Crit Care Med 159:1061-1069, 1999; Daniels et al Am J Respir Crit Care Med 181:604-610, 2010) mit einem zumindest teilweise auf der FVC basierenden</p>	<p>Der G-BA stellt fest, dass die Ergebnisse zwischen den beiden für die Zulassung maßgeblichen Phase-III-Studien PIPF-004 und PIPF-006 inkonsistent sind. Beim primären Endpunkt „Veränderung der forcierten Vitalkapazität (FVC)“ in Prozent des Sollwertes nach 72 Wochen gegenüber dem Ausgangswert war ein statistisch signifikanter Effekt von Pirfenidon feststellbar in Studie-004; dieser Effekt war jedoch nicht statistisch signifikant in Studie-006. Die Ergebnisse für die sekundären Endpunkte der Studien waren, bezogen auf die „Veränderung der 6-Minuten Gehstrecke nach 72 Wochen gegenüber dem Ausgangswert“, signifikant in Studie PIPF-006, nicht aber in Studie PIPF-004. Bezogen auf den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (PFS)“ waren sie in Studie PIPF-004 signifikant, nicht aber in Studie PIPF-006. Die Metaanalyse der gepoolten Daten aus beiden Studien zeigte allerdings einen statistisch signifikanten Effekt.</p> <p>Es ist fraglich, inwieweit der primäre Endpunkt „Forcierte Vitalkapazität“ geeignet ist, um eine Aussage zu patientenrelevanten Endpunkten valide treffen zu können. Es liegen zwar Daten zum patientenrelevanten Endpunkt „Gesundheits-bezogene Lebensqualität“ vor,</p>

	<p>Endpunkt durchgeführt worden (bei einer Minderheit der Studien kombiniert mit der Diffusionskapazität; DLco).</p> <p>Zuletzt konnte in einer 2011 publizierten Studie unter Einschluß von 1099 IPF Patienten (du Bois AJRCCM 184:459, 2011) belegt werden, dass schon ein Verlust der FVC von 5-10% binnen 24 Wochen zu einer Verdopplung des Mortalitätsrisikos, ein mehr als 10%iger Abfall der FVC zu einem achtfach erhöhten Mortalitätsrisiko bei der IPF führt. In einer weiteren Studie an 1156 IPF Patienten (duBois, Am J Respir Crit Care Med 184:1382, 2011) konnte klar gezeigt werden, dass die minimale, klinisch relevante Veränderung ein Abfall der FVC um 2-6 Prozentpunkte (je nach angewandter Methodik) binnen 24 Wochen darstellt. Nach Ansicht der deutschen IPF Konsensus Konferenz und der DGP ist also die prognostische Bedeutung der FVC bzw. von Änderungen der FVC im Zeitverlauf hinreichend gut validiert. Nach Ansicht der DGP und der Deutschen IPF Konsensuskonferenz stellt die FVC somit den robustesten und sensitivsten Surrogatparameter des Überlebens von IPF Patienten dar.</p> <p>In Übereinstimmung mit dieser, wissenschaftlich mehrfach in prospektiven und retrospektiven Analysen hochsignifikant untermauerten, überragenden prognostischen Bedeutung und der Nutzbarkeit der FVC als Surrogatparameter des Überlebens für IPF Patienten hat auch die Europäische Zulassungsbehörde EMA diesen</p>	<p>aber sie zeigen keine signifikante Verbesserung. Diese Daten sind gerade in einer palliativen Therapiesituation zur Einschätzung des patientenrelevanten Zusatznutzens von großer Bedeutung.</p> <p>Darüber hinaus weist die idiopathische pulmonale Fibrose große Schwankungen im Krankheitsverlauf auf. Eine eindeutige Zuordnung der Patienten nach Schweregrad ist nicht möglich, insbesondere die Abgrenzung zur schweren Form ist fließend. Pirfenidon ist zugelassen für die Behandlung der leichten bis mittelschweren Ausprägung der idiopathischen pulmonalen Fibrose.</p> <p>Zusammenfassend kommt der G-BA zu folgender Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens: ein Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datenlage dies zum derzeitigen Zeitpunkt nicht zulässt.</p>
--	---	---

Parameter als Zulassungs-relevanten Parameter bei der Überprüfung der Zulassung von Pirfenidon für den europäischen Markt akzeptiert. Das IQWiG hält denn ja auch korrekt fest: „Gemäß §35a SGB V gilt für diese Arzneimittel ein Zusatznutzen mit der Zulassung als belegt“ (Seite 3).

Die DGP kann daher nicht nachvollziehen, warum das IQWiG - im Gegensatz zu den Zulassungsbehörden und im Gegensatz zu der Literatur und der internationalen und deutschen Konsensus Leitlinien – den Parameter FVC auf der Basis formaler Argumente („nicht adäquat im Dossier des pU dargestellt“, siehe S 45) ignoriert bzw. „disqualifiziert“ und in ihrer Nutzenbewertung die herausragende Stellung der FVC als klinisch relevanten Studienendpunkt und Surrogatparameter des Überlebens (wie sie auch jüngst noch einmal publiziert worden ist (duBois, Am J Respir Crit Care Med 184:459-466, 2011, duBois, Am J Respi Crit Care Med 184:1382, 2011) außer Acht lässt. Im Interesse der betroffenen, schwer und progredient erkrankten Patienten hätte dieser Parameter entsprechend gewürdigt werden müssen. Da die FVC auch in den hier zur Diskussion stehenden und zulassungsrelevanten Studien den primären Endpunkt darstellt, stellt die fehlende Berücksichtigung dieses Endpunktes in der Nutzenanalyse aus klinischer und aus wissenschaftlicher Sicht einen fundamentalen Fehler dar. Weitere, aus Sicht der DGP eher untergeordneter Kritikpunkte werden unter den

	<p>weiter unten vorgegebenen, „spezifischen Aspekten“ aufgeführt. Nach Ansicht der DGP belegt die Analyse der FVC unter der Behandlung mit Pirfenidon versus Placebo eindeutig einen Nutzen der Behandlung mit diesem Medikament in einer Größenordnung, die aufgrund der zur Verfügung stehenden Daten als prognostisch relevant zu bezeichnen ist.</p>	
DGP	<p><u>Definition des <i>best supportive care</i> (u.a. S. 25) und Ausschluß der in Japan durchgeführten Studien bei der Beurteilung des zusätzlichen Nutzens:</u></p> <p>In Hinblick auf die Einschätzung des vom G-BA festgelegten Standards des „<i>best supportive care</i>“ und der hiermit verbundenen Selektion einzelner klinischer Studien ist nach Ansicht der DGP folgendes festzuhalten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - In der 2011 publizierten, internationalen IPF-Leitlinie werden sowohl die Kortisonmonotherapie als auch die kombinierte Immunsuppression mit Kortikosteroiden und Azathioprin (oder Cyclophosphamid) mit einer starken negativen Empfehlung belegt (Raghu et al., Am J Respir Crit Care Med, 2011; 183:788). Auch für die Gabe von Steroiden im Rahmen einer IPF Exazerbation besteht zum jetzigen Zeitpunkt kein wie auch immer gearteter Nachweis einer Wirksamkeit auf Surrogatparameter des Überlebens bzw. des Überlebens selbst und bei Fehlen anderer Optionen in einer unmittelbar vital bedrohlichen Situation wird hier eine nur schwach positive Empfehlung 	<p>Ausgehend von den gesetzlichen Vorgaben gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 ist der G-BA nach Auswertung des Stellungnahmeverfahrens zu dem Ergebnis gelangt, dass bei orphan drugs das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien zu bestimmen ist. Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Pirfenidon, der durch die gesetzliche Regelung in § 35a Abs.1 Satz 10 Halbs.1 SGB V fingiert wird, hat der G-BA daher die Zulassung und die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers herangezogen und die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Abs. 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz bewertet.</p>

ausgesprochen, was einer „Kann-Empfehlung“ nach individueller Einschätzung des Behandlers entspricht (Raghu et al., Am J Respir Crit Care Med, 2011; 183:788). Der Vollständigkeit halber sei angemerkt, dass kürzlich der „Steroide plus Azathioprin“ - Arm der in den USA vom US IPF Network bei IPF Patienten durchgeführten PANTHER- Studie wegen deutlicher Übersterblichkeit in der Verumgruppe im Vergleich zum Placebo-Arm gestoppt worden ist (www.nih.gov/news/health/oct2011/nhlbi-21.htm). Auch wenn dies einer Gabe von Steroiden bei Exazerbationen nicht direkt entspricht, belegt dieser Vorgang der späten Demaskierung einer offensichtlich unwirksamen Therapie, die aber jahrelang als solche zum Einsatz kam und vielleicht sogar für einige Patienten gefährlich war, dass es unwissenschaftlich und ethisch fragwürdig ist, wenn nicht durch Studiendaten untermauerte Therapien per definitionem zum *best supportive care- Standard* gemacht werden.

Ebenfalls sei an dieser Stelle erinnert an die Diskussion der Anwendung von Steroiden beim ARDS, einer ebenfalls lebensgefährliche Lungenerkrankung mit histopathologischen Parallelen zur akut exazerbierten IPF (Nachweis eines *diffus alveolar damage*; DAD): Bei diesem Erkrankungsbild besteht mittlerweile Konsens dahingehend, dass sich der verspätete Einsatz von Steroiden nach 14 Tagen post Diagnose (und damit einem Zeitraum, der der Vorstellung akut

exazerbierter IPF Patienten i.d.R. entsprechen dürfte) definitiv nachteilig auswirkt (NHLBI ARDS Network, NEJM 354:16, 2006). Bzgl. einer prophylaktischen oder frühen Anwendung von Steroiden in den ersten 14 Tagen nach Diagnose besteht trotz Durchführung mehrerer großer randomisierter Studien keine einheitliche Datenlage und eine eindeutige Empfehlung für den Gebrauch von Steroiden kann hier ebenfalls nicht abgegeben werden (Peter, BMJ 336:1006-9, 2008).

Zusammenfassend kann nach Ansicht der DGP und auch der Deutschen Konsensuskonferenz zur IPF angesichts dieser spärlichsten Datenlage eine Steroidbehandlung der akuten Exazerbation der IPF keinesfalls zum *best supportive care* definiert werden (auch wenn die Empfehlungen eine Anwendung von Steroiden in der akuten Exazerbation nicht ausschließen).

- Auch für die in den Studienunterlagen genannten Immunsuppressiva (Azathioprin, Cyclophosphamid) existieren zum jetzigen Zeitpunkt **keinerlei** Evidenzen für eine Wirksamkeit bei der akuten Exazerbation der IPF, sondern es sind - im Gegenteil - die wie oben zum Thema Steroide gemachten Erfahrungen der PANTHER Studie äußerst kritisch zu würdigen.

- Auch für die Gabe von Sauerstoff besteht zum jetzigen Zeitpunkt **kein** Nachweis einer Wirksamkeit auf Surrogatparameter des Überlebens bzw. des Überlebens selbst. Allerdings ist natürlich bzgl. einer

O2 Verabreichung eine symptomatische Linderung zu unterstellen, auch wenn dies ebenfalls noch nicht im Rahmen klinischer Studien für die IPF belegt worden ist. Nach Einschätzung der DGP bestand bei keiner der vom pU angeführten Studien irgendeine Einschränkung im Gebrauch von Sauerstoff. Umgekehrt sind die Vorgaben zum Einsatz der Sauerstofflangzeittherapie international sehr unterschiedlich, so dass sich dieser Parameter als Kriterium für die Bewertung einer Therapie nicht eignet. In Folge dessen kann also auch dieser Punkt nicht als Kriterium dafür herangezogen werden, um Studien von der Analyse auszuklammern.

Zusammenfassend ist aus Sicht der DGP festzustellen, dass das IQWiG gegenüber des vom G-BA vorgegebenen *best supportive care* keine vergleichbar kritische Haltung einnimmt wie gegenüber den vom pU eingereichten Unterlagen und Argumenten. So ist die Feststellung des IQWiG auf S 31 bzw. in Tab 13, wonach Medikamente, von denen angenommen wurde, dass sie einen "Einfluß auf die Ergebnisse der Wirksamkeit haben", nicht erlaubt waren, aus Sicht der DGP und unter Würdigung der aktuellen Datenlage nicht nachvollziehbar. Diese Aussage ist wissenschaftlichen nicht haltbar. Auf der Basis der aktuell verfügbaren Daten kann eine Steroidbehandlung der akuten Exazerbation der IPF genauso wenig wie eine Behandlung mit Azathioprin und Cyclophosphamid zum *best supportive care*

	<p>erklärt werden. Schließlich steht zwar in der Publikation der japanischen Phase III Studie, dass Steroide > 10mg Prednisolon Äquivalent und andere Immunsuppressiva bei Studieneinschluss ausgeschlossen waren (Taniguchi et al, Eur Respir J 35:821, 2010), dies dürfte aber nach Ansicht der DGP wohl nicht die Verabreichung solcher Medikamente während der laufenden Studie im Falle einer Exazerbation beeinflusst haben. Hierdurch erklärt sich auch der Ausschluß der 4-6% (je nach Studienarm) akute exazerbierter Patienten, die dann aber offensichtlich dennoch in die ITT Analyse eingegangen sind. Somit sind nach Ansicht der DGP die in Japan durchgeführten Studien für die Bewertung des zusätzlichen Nutzens zuzulassen und eine erneute Analyse unter Berücksichtigung dieser Studien ist vorzunehmen.</p>	
DGP	<p><u>Bewertung der Sechs-Minuten Gehstrecke</u></p> <p>Im IQWiG Report wird auf den Seiten 4 und 13 der Einfluß der Behandlung mit Pirfenidon auf die 6 Minuten Gehstrecke zusammenfassend mit einem hohen Verzerrungspotential bewertet, da dieser Parameter angeblich post-hoc definiert wurde. Diese Interpretation ist irreführend: wie der Publikation entnommen werden kann (Lancet 377; S. 1763; 2011), war die 6Min Gehstrecke ein prädefinierter sekundärer Endpunkt und für diesen wurde in der gepoolten Analyse ab der 24. Behandlungswoche ein signifikanter bis hoch signifikanter Unterschied zugunsten der Verumgruppe festgestellt (absolut 24 Meter mit $p = 0.0009$ am Ende der Studien; Lancet</p>	<p>Der G-BA stellt fest, dass die Ergebnisse zwischen den beiden für die Zulassung maßgeblichen Phase-III-Studien PIPF-004 und PIPF-006 inkonsistent sind. Beim primären Endpunkt „Veränderung der forcierten Vitalkapazität (FVC)“ in Prozent des Sollwertes nach 72 Wochen gegenüber dem Ausgangswert war ein statistisch signifikanter Effekt von Pirfenidon feststellbar in Studie-004; dieser Effekt war jedoch nicht statistisch signifikant in Studie-006. Die Ergebnisse für die sekundären Endpunkte der Studien waren, bezogen auf die „Veränderung der 6-Minuten Gehstrecke nach 72 Wochen gegenüber dem Ausgangswert“,</p>

	<p>377:1766, 2011).</p> <p>Das IQWIG disqualifiziert unter Hinweis auf eine fehlende „explizite Einschätzung der Relevanz des Schätzers für den Gruppenunterschied“ dieses signifikante Studienergebnis und erwähnt dieses Ergebnis dann erst gar nicht mehr in der Zusammenfassung, obwohl das IQWIG auf S38 seines Reports eben jene, auch vom pU erwähnte, Arbeit an 822 IPF Patienten ausführlich zitiert (duBois et al., Am J Resp Crit Care Med 183:1231, 2011), der zufolge die minimal klinisch relevante Änderung der 6 Minuten Gehstrecke bei IPF Patienten 24-45 Meter beträgt.</p> <p>Lediglich die „kategoriale Veränderung“ der 6 Minuten Gehstrecke (Anteil der Pat mit einem Abfall der 6 Minuten Gehstrecke > 50m) wurde wegen zwischenzeitlich publizierten Studien zu diesem Thema post hoc definiert und ergab dabei für jede der untersuchten Studien wie auch für die gepoolten Daten einen signifikanten Behandlungsvorteil.</p> <p>Aus der Sicht der DGP ist es irreführend und wissenschaftlich nicht korrekt die bei beiden Analysearten festgestellte, signifikante Beeinflussung der körperlichen Belastbarkeit im 6 Minuten Gehstest durch Pirfenidon unter Verweis auf die post hoc Analyse nur der kategorialen Veränderung als mit einem hohen Verzerrungspotential anzusehen und daher die hochsignifikanten Änderungen nur als Hinweis auf einen Zusatznutzen von Pirfenidon zu werten. Aus</p>	<p>signifikant in Studie PIPF-006, nicht aber in Studie PIPF-004. Bezogen auf den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (PFS)“ waren sie in Studie PIPF-004 signifikant, nicht aber in Studie PIPF-006. Die Metaanalyse der gepoolten Daten aus beiden Studien zeigte allerdings einen statistisch signifikanten Effekt.</p> <p>Es ist fraglich, inwieweit der primäre Endpunkt „Forcierte Vitalkapazität“ geeignet ist, um eine Aussage zu patientenrelevanten Endpunkten valide treffen zu können. Es liegen zwar Daten zum patientenrelevanten Endpunkt „Gesundheits-bezogene Lebensqualität“ vor, aber sie zeigen keine signifikante Verbesserung. Diese Daten sind gerade in einer palliativen Therapiesituation zur Einschätzung des patientenrelevanten Zusatznutzens von großer Bedeutung.</p> <p>Darüber hinaus weist die idiopathische pulmonale Fibrose große Schwankungen im Krankheitsverlauf auf. Eine eindeutige Zuordnung der Patienten nach Schweregrad ist nicht möglich, insbesondere die Abgrenzung zur schweren Form ist fließend. Pirfenidon ist zugelassen für die Behandlung der leichten bis mittelschweren Ausprägung der idiopathischen pulmonalen Fibrose.</p> <p>Zusammenfassend kommt der G-BA ausgehend von der Zulassung und den in den vorgenannten Studien beobachteten erwünschten und</p>
--	--	--

	<p>Sicht der DGP ist die signifikante Beeinflussung der vorab als sekundären Endpunkt definierten 6 Min Gehstrecke durch Pirfenidon entsprechend zu würdigen und stellt nicht nur einen Hinweis, sondern - in Kenntnis der minimal klinisch relevanten Änderung der Gehstrecke bei IPF Patienten (s.o.) – einen konkreten Nutzen einer solchen Behandlung dar.</p>	<p>unerwünschten Wirkungen, sowie unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen, der mündlichen Anhörung als auch unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung, zu folgender Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens: ein Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datenlage dies zum derzeitigen Zeitpunkt nicht zulässt.</p>
DGP	<p><u>Zusammenfassende Bewertung des zusätzlichen Nutzens von Pirfenidon</u></p> <p>Nach Ansicht der DGP ist die vom IQWiG vorgenommene Einschätzung eines fehlenden zusätzlichen Nutzens einer Therapie mit Pirfenidon nicht nachvollziehbar, sie steht nach Ansicht der DGP im Widerspruch zur tatsächlichen Datenlage und zu den Ergebnissen der Deutschen Konsensus Konferenz zur IPF. Diese, im Dezember 2011 veranstaltete Deutsche IPF Konsensus Konferenz, deren Ergebnisse gerade zur Drucklegung vorbereitet werden und deren vier koordinierende Mitglieder auch an dieser Stellungnahme mitgewirkt haben, hat unter Berücksichtigung aller vorhandenen Daten eine schwach positive Empfehlung zur Anwendung von Pirfenidon bei mild bis moderater IPF bei moderatem Evidenzlevel ausgesprochen (entsprechend dem in der Internationalen Konsensus Konferenz angewendeten GRADE Verfahrens). Diese Einschätzung steht ebenfalls im Einklang mit einer</p>	

	<p>im letzten Jahr publizierten Cochrane Meta Analyse (Spagnolo et al. Cochrane Database Syst Rev. 9:CD003134, 2010), die bzgl. des Progressionsfreien Überlebens und unter Berücksichtigung drei randomisiert kontrollierter Studien einen hoch signifikant besseres Abschneiden der mit Pirfenidon behandelten Patienten festhält.</p> <p>Die vom IQWiG formulierte Einschätzung eines „fehlenden Zusatznutzens“ von Pirfenidon, stellt die Verfügbarkeit einer erstmals und - nach Ansicht der DGP - erwiesenermaßen wirksamen Therapie der IPF für die betroffenen Patienten ohne wissenschaftlich stichhaltige Basis in Frage. Die DGP hält daher eine Korrektur der IQWiG-Analyse entsprechend der in dieser Stellungnahme dargelegten Hauptkritikpunkte für angemessen.</p> <p>Die DGP vertritt die Meinung, dass eine Revision dieser Einschätzung sachlich notwendig ist, weil wissenschaftlich nicht belegte, medizinisch nicht nachvollziehbare, ethisch nicht vertretbare Schlussfolgerungen und Interpretationen vorgenommen wurden, die in einem klaren Widerspruch zu den international anerkannten wissenschaftlichen Kenntnisstand stehen.</p>	
--	---	--

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S3, erster bulletpoint und nachfolgender Abschnitt unter Fragestellung	DGP	Anmerkung: „best supportive care“ nicht in der vom B-GA vorgegebenen Form belegt Konsequenz siehe allgemeine Kritikpunkte	
S3, Ergebnisse	DGP	Anmerkung: siehe oben: es sind drei Studien in die Analyse einzubeziehen Konsequenz siehe allgemeine Kritikpunkte	
S3, Mortalität	DGP	Anmerkung: In die Analyse der Gesamtmortalität sind die Ergebnisse der Taniguchi Studie mit einzubeziehen	
S4: Morbidität	DGP	Anmerkung: Die Nutzung von Sauerstoff war in keiner der Studien	

ät		<p>als prädefinierter Studienparameter hinterlegt, ein entsprechendes Protokoll zur Anpassung der O2 Gabe and die aktuelle Gasaustauschsituation wurde bei keiner Studie vorgegeben und damit kann hier retrospektiv auch aus der Analyse der O2 Versorgung auch kein Nutzen gezogen werden</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Dieser Parameter ist aus der Analyse zu streichen</p>	
S4, Belastbarkeit	DGP	<p>Anmerkung: Siehe oben, die hier gemachten Aussagen sind irreführend, da die prädefinierte Änderung der 6 min Gehstrecke in m ein ebenfalls signifikantes Ergebnis ergab und hier überhaupt nicht berücksichtigt wird</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Es ist aufzuführen, dass aufgrund der signifikanten Änderung der 6min Gehstrecke in der Größenordnung der minimalen klinisch relevante Änderung bei IPF Patienten es Beleg für eine verbesserte Belastbarkeit der IPF Patienten konstatiert werden muss</p>	
S5, Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens	DGP	<p>Anmerkung: Diese Aussage ist so nicht haltbar, da wesentliche Kriterien im Dossier des IQWiG nicht berücksichtigt oder falsch interpretiert worden sind (siehe oben).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Nach Ansicht der DGP ist ein eindeutiger Hinweis auf einen Zusatznutzen von Pirfenidon belegt</p>	

<p>S12, 2.4. Ergebnisse zum Zusatznutzen, Darstellung der Patienten- relevanten Endpunkte</p>	<p>DGP</p>	<p>Anmerkung:</p> <p>In dieser Auflistung der patientenrelevanten Endpunkte wurde überhaupt nicht der für IPF Patienten bzgl. der Prognose relevanteste Lungenfunktionsparameter FVC aufgenommen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die FVC muss als wissenschaftlich erwiesener und validierter Prognosemarker in diese Analyse eingehen und entsprechend muss hier festgehalten werden, dass die Behandlung mit Pirfenidon zu einem signifikant geringerem Abfall der FVC im Vergleich zu Placebo führt, und zwar in einer Größenordnung, die als prognostisch relevant anzusehen ist, und die sich als Trend in den tatsächlichen Mortalitätszahlen widerspiegeln.</p>	
<p>S13; viertletzter Absatz, „Verzerrungspotential der Responderanalyse 6min Gehtest“</p>	<p>DGP</p>	<p>Anmerkung:</p> <p>Die Einengung auf die post hoc definierte kategoriale Analyse des 6min Gehstestes bei gleichzeitigem Nichterwähnen des unter Pirfenidon Therapie signifikant verbesserten, sekundären Studienparameters 6 Minuten Gehstrecke ist nicht zulässig.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Hier ist festzuhalten dass bzgl. der Belastbarkeit ein eindeutiger Nachweis einer Wirksamkeit von Pirfenidon geführt werden konnte und somit ein Zusatznutzen existiert</p>	

<p>S18, Mortalität, zweiter Absatz</p>	<p>DGP</p>	<p>Anmerkung:</p> <p>Die Analyse der Gesamtmortalität ergab zwar keinen Hinweis auf eine Reduktion der Sterblichkeit unter der Therapie mit Pirfenidon (die Studien waren auch nicht hierauf gepowert), allerdings konnte in den Capacity Studien hinsichtlich der IPF-assoziierten Mortalität eine signifikante Reduktion der Sterblichkeit bei den mit Pirfenidon aktiv behandelten Patienten beobachtet werden. Auch die hier im zweiten Absatz gemachten Aussagen zum Progressions-freien Überleben (festgemacht an den prognostisch gut etablierten Markern FVC und DLco sowie Tod) sind in Kenntnis der Literatur so nicht nachvollziehbar (z.B. duBois, 184:459, 2011).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die DGP ist der Meinung, dass aus den verfügbaren Daten ein Hinweis für eine Reduktion der IPF-assoziierten Sterblichkeit gezogen werden kann und bittet um entsprechende Korrektur.</p>	
--	------------	--	--

18. Stellungnahme des Erwachsenen Histiocytose X e.V. (EHX e.V)

Datum	21.12.2011
Stellungnahme zu	Pirfenidon
Stellungnahme von	Dagmar Kauschka - Lungenfibrose Selbsthilfe, Essen

Sehr geehrte Damen und Herren!

Ein neues Medikament schafft für Betroffene neue Hoffnung. Wie auch in diesem Fall.

Diese Hoffnung muss für viele und nicht nur für einige Patienten zugänglich sein.

Sicherlich ist das eine Stellungnahme der "besonderen Art", aber als Patientenvertreterin, kann ich mir nicht anmaßen ein medizinisches Urteil zu Medikamenten abzugeben.

Meine Stellungnahme soll sich darauf beziehen, dass ich mir als Vertreterin einer Patientengruppe wünsche, dass man uns mehr in derartige Befragungen in nächster Zukunft einbezieht. Wir wollen in Zukunft involviert werden und würden uns freuen wenn das im Sinne der Patienten nun öfter berücksichtigt wird.

Zum jetzigen Zeitpunkt gibt es zwar "nur eine Selbsthilfegruppe", doch es wird Anfang 2012 ein Verein zur Lungenfibrose gegründet und der Zulauf von Betroffenen wird hoch sein.

Aus allem was man liest wird immer die Frage nach der Nutzenbewertung und den damit verbundenen Kosten debattiert.

Ich, Dagmar Kauschka, wohnhaft Langenberger Str. 805, 45257 Essen, frage die Herren vom Bundesausschuss: "Haben Sie sich wirklich einmal expliziert mit einem Schicksal eines Erkrankten auseinandergesetzt?"

Wir Betroffenen freuen uns über jeden "Strohalm" den man geboten bekommt.

Wie teuer darf nach Ansicht des Bundesausschuss ein Menschenleben denn sein?

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung



Mündliche Anhörung

gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des G-BA

hier: Wirkstoff Pirfenidon

Sitzung im Hause
des Gemeinsamen Bundesausschusses
in Berlin
am 24. Januar 2012
von 11.18 Uhr bis 13.58 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **InterMune Deutschland GmbH:**

Herr Dr. Leyck Dieken
Herr Dr. Zimmermann
Herr Glanemann
Herr Dr. Weber

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Throm
Herr Dr. Dintsios

Angemeldete Teilnehmer für den **Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI):**

Frau Lietz
Herr Dr. Nitz

Angemeldete Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP):**

Herr Prof. Dr. Günther
Herr Prof. Dr. Behr

Angemeldete Teilnehmer für **Erwachsenen Histiocytose X e. V. (EHX e. V.):**

Frau Kauschka
Herr Zühl

Beginn der Anhörung zu TOP 5.1: 11.18 Uhr
(Die angemeldeten Teilnehmer betreten
den Raum)

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Meine sehr geehrten Damen und Herren! Ich begrüße Sie zu einer mündlichen Anhörung zum Wirkstoff Pirfenidon auf der Grundlage des AMNOG.

Zunächst folgender Hinweis: Wir haben den Verein „Erwachsenen Histiozytose“ eingeladen, weil er eine schriftliche Stellungnahme abgegeben hat. Aufgrund dieser Stellungnahme sind wir zunächst davon ausgegangen, dass es sich um eine Fachgesellschaft handelt. Die Überprüfung hat aber ergeben, dass es sich vielmehr um eine Selbsthilfegruppe handelt. Gemäß den gesetzlichen Anforderungen – in § 92 Abs. 3a wird ja enumerativ aufgelistet, wer zu diesen Anhörungen einzuladen ist – hätten wir diese Gruppe nicht einladen und auch die entsprechende Stellungnahme nicht berücksichtigen dürfen.

Nachdem wir diese Gruppe aber nun eingeladen haben, möchte ich ihren Vertretern nicht sagen: Sie dürfen nicht teilnehmen. – Sie können teilnehmen. Ich bitte Sie aber, heute nicht auf die Frage der Patientenrechte einzugehen. Sie haben ja eingebracht, dass Sie das dem Bundesausschuss einmal klarmachen wollen. Darüber können wir außerhalb dieser Anhörung sprechen. Heute geht es in der Anhörung um einen Wirkstoff, um nichts anderes. Ansonsten würden Sie denjenigen, die gekommen sind, um sich zu dem genannten Wirkstoff zu äußern – darüber müssen wir ja hier entscheiden –, quasi schaden, wenn Sie jetzt die Grundsatzfrage einbringen, wie der Bundesausschuss mit Patientenbeteiligung umgeht. Dazu biete ich Ihnen den Kontakt mit der Patientenvertretung hier im Hause an. Wir haben eine Stabsstelle: Frau Teupen ist die Ansprechpartnerin; Frau Faber ist die Koordinatorin für Arzneimittelfragen. Klären Sie das bitte da.

Sie können sich heute gerne zur Sache, also zum Wirkstoff, äußern. Aber bitte keine Grundsatzausführungen zur Patientenbeteiligung. Das hat in diesem Anhörungsverfahren nichts zu suchen. Das müssen wir auf einer anderen Ebene klären. Bitte äußern Sie sich, wenn überhaupt, nur zur Sache, also zum Wirkstoff. Ansonsten müsste ich von meinem Hausrecht Gebrauch machen. Das will ich jedoch nicht. Ich will schon, dass Sie als Eingeladene hier auch teilnehmen. Diskussionen über Grundsatzfragen würden allerdings das Verfahren stören.

Ich begrüße für die genannte Selbsthilfegruppe Frau Kauschka und Herrn Zühl. Für die Firma InterMune Deutschland GmbH begrüße ich Herrn Dr. Leyck Dieken, Herrn Dr. Zimmermann, Herrn Glanemann und Herrn Dr. Weber – alle vier sind anwesend –, für den Verband Forschender Arzneimittelhersteller Herrn Dr. Throm und Herrn Dr. Dintsios,

für den Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie Frau Lietz und Herrn Dr. Nitz – wobei wir noch einmal prüfen müssen, inwieweit wir in Zukunft eine Rechtsanwaltsbeteiligung, die ja immer wieder mal vorkommt, akzeptieren können – und für die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin Herrn Professor Günther und Herrn Professor Behr. Herzlich willkommen!

Wir starten in diese Anhörung. Sie haben ein Ablaufschema erhalten. Daran sind wir nicht sklavisch gebunden. Es bietet sich aber an, diese Anhörung dementsprechend zu strukturieren. Auch in den bisherigen Anhörungen wurde nicht ein Vortrag gehalten, bei dem wir staunend zugehört hätten, aber anschließend gar nicht mehr gewusst hätten, was zu welchem Punkt konkret vorgetragen wurde, weil das dann nicht mehr so klar differenzierbar wäre. Wir fertigen ja auch ein Protokoll, in dem alles nachvollziehbar sein soll. Von daher halten wir es für sinnvoll, die Anhörung entsprechend zu strukturieren und Ihnen Gelegenheit zu geben, pointiert zu den einzelnen Punkten Ihre Meinung einzubringen.

Zu dem Orphan Drug, mit dem wir es heute zu tun haben, wurden ja schon einige öffentlichkeitswirksame Bewertungen vorgenommen. Hier sollten wir darüber nicht so wie in der öffentlichen Diskussion sprechen, sondern uns streng daran ausrichten, dass wir es hier mit einem Orphan Drug zu tun haben, bei dem der Zusatznutzen gesetzlich unterstellt ist. Es gibt überhaupt nichts daran zu deuteln, dass das Gesetz diese Rechtswirkung hat. Da der Umsatz auch noch nicht die 50-Millionen-Euro-Grenze überschritten hat, ist dieses unstrittig und kann hier zunächst einmal so festgestellt werden.

Es geht aber bei Orphan Drugs um das Ausmaß des Zusatznutzens. Hierzu liegt eine Bewertung des IQWiG vor. Dazu, wie Sie diese Grundsatzeinordnung sehen und was sich aus dieser Rechtsatsache – Zusatznutzen ist rechtlich anzunehmen – für die konkrete Bewertung Ihres Produktes ergibt, sollten Sie vielleicht einleitend Stellung nehmen. Wer möchte dazu das Wort ergreifen? – Herr Leyck Dieken.

Herr Dr. Leyck Dieken (InterMune Deutschland):

Guten Morgen, Herr Dr. Hess! Meine Damen und Herren! Herzlichen Dank, dass wir heute die Gelegenheit haben, uns hier zu Pirfenidon zu äußern. Wir haben uns darauf vorbereitet, konsequent gemäß den fünf Agendapunkten vorzugehen, so wie Sie es geschildert haben, Herr Dr. Hess.

Ich möchte mich persönlich kurz vorstellen. Mein Name ist Dr. Markus Leyck Dieken. Ich bin Arzt und seit vergangenem Jahr Geschäftsführer des Unternehmens InterMune.

InterMune hat mir selbst vor 18 Monaten noch nichts gesagt. Ihnen wird es möglicherweise auch nichts sagen. Deshalb erlauben Sie mir, einige Sät-

ze zu unserem Unternehmen zu sagen. InterMune ist 1998 in der Gegend von San Francisco gegründet worden und hat derzeit weltweit circa 200 Mitarbeiter. Seit der Gründung hat sich InterMune sehr stark auf die Erforschung von Behandlungsmöglichkeiten der idiopathischen Lungenfibrose konzentriert. Die Mehrzahl der Mitarbeiter arbeitet bis heute in Entwicklung und Forschung. Der Forschungsweg ging keineswegs glatt vonstatten. Auch eigene Substanzen der Firma InterMune sind in der Entwicklung gestolpert, wie ja überhaupt auf dem Gebiet der IPF über zehn Substanzen in Phase II oder III bedauerlicherweise nicht die Hürde geschafft haben. Die deutsche Niederlassung hier in Berlin am Alexanderplatz habe ich selbst kurz nach Erhalt der Positive Opinion des CHMP gegründet. Sie hat derzeit circa 30 Mitarbeiter. So viel vielleicht zur Orientierung darüber, wen Sie heute als Gast haben.

Unser Anliegen ist, wie Sie geschildert haben, Herr Dr. Hess, anhand der vorliegenden Agenda unsere schriftliche Stellungnahme auszuleuchten und größtenteils einen ergänzenden Beitrag zu leisten.

Ich würde Ihnen gerne als Erstes den Charakter von Pirfenidon als Orphan Drug darstellen. Danach würden wir mit Ihnen gemeinsam die Vergleichstherapie diskutieren, insbesondere auch, warum die sogenannte Best Supportive Care nach unserer Auffassung Patienten keine vertretbare Orientierung bietet und insbesondere medizinisch keine wirkliche Behandlungsalternative darstellt. Wir glauben, dass das ein entscheidender Punkt sein wird, an dem sich auch der G-BA orientieren wird.

Sie sehen mich von Kollegen begleitet. Diese habe ich extra hinzugebeten. Sie werden neueste Publikationen und Auswertungen, die uns in den wenigen Monaten seit Einreichung des Dossiers zu Händen gekommen sind, zum patientenrelevanten Zusatznutzen referieren. Damit werden wir möglicherweise dem G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens weiter erhellen können.

Punkt 4 und 5 der Agenda werden wir relativ bündig abhandeln können; dafür werden wir nicht viel Zeit beanspruchen. Hier gibt es ja keinen grundlegenden Dissens mit dem IQWiG. Es wird eher darum gehen, wer die profunderen Zahlen bringt. Bezüglich der Anzahl der Patienten haben wir uns kürzlich von zwei großen Krankenkassen die von uns angenommene Dimension bestätigen lassen. Darüber kann man natürlich sprechen. Bezüglich der Kosten haben wir im Dossier eigentlich schon die wichtigsten Angaben gemacht, die wir Ihnen hier gerne noch einmal darlegen. Man hätte sie bei genauerer Lektüre durchaus finden können. Auch darüber wird es wohl keinen profunden Dissens geben.

Ich würde gerne, wenn Sie erlauben, Herr Dr. Hess, mit Agendapunkt 1 beginnen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Gerne. Ich rufe Punkt 1 auf:

- Allgemeine Aspekte
- insbes. Bewertung von Orphan Drugs

Herr Dr. Leyck Dieken (InterMune Deutschland):

Wie schon einleitend gesagt, geht InterMune – das sollte allen bewusst sein – als erstes Unternehmen den AMNOG-Weg für Orphan Drugs. Ich bitte um ein wenig Rücksicht, weil bei der Erstaufführung vielleicht Dinge anders gemacht werden als beim zweiten Mal, wo sie in einiger Hinsicht nuancierter und pointierter dargestellt werden. Für uns als kleines Unternehmen war es, wie Sie sich gut vorstellen können, eine Ersterfahrung.

Auch uns ist bewusst, dass es im Vorfeld des AMNOG Kontroversen gegeben hat, die letztlich in Sonderregelungen mündeten, mit denen vielleicht nicht jeder hier im Raume so einverstanden ist; aber sie stehen nun einmal da und sind von Herrn Dr. Hess ja auch schon dargelegt worden.

Vorab möchte ich noch als wichtigen Punkt erwähnen, dass wir heute versuchen werden, darzustellen, das Pirfenidon eben nicht nur durch diese gesetzlichen Vorgaben, sondern auch als Qualität an sich hinsichtlich seines Patientennutzens ein faires Bewertungsverfahren verdient.

Wichtig für den heutigen Tag ist also: Bei Pirfenidon handelt es sich unstrittig um ein Orphan Drug; denn IPF ist eine seltene Erkrankung, eine chronisch fortschreitende Krankheit, die zu einem zunehmenden Verlust der Lungenfunktion führt. Die Lebenserwartung ist sehr schlecht, sie lässt sich vergleichen mit der Lebenserwartung bei onkologischen Erkrankungen. Pirfenidon ist seit Februar 2011 die einzige zur Behandlung zugelassene Substanz, EU-weit. Man kann feststellen: Es gibt derzeit für Menschen, die an IPF leiden, kein anderes Medikament, für das es eine auch nur annähernd so gute Datenlage gibt wie für Pirfenidon.

Wir haben vier Studien des Evidenzniveaus 1b und, zusätzlich, eine positive metaanalytische Zusammenfassung des Evidenzniveaus 1a, was durch den IQWiG-Bericht im Kern bestätigt wird. Ich möchte an dieser Stelle festhalten: Pirfenidon verfügt bei der Indikation „idiopathische Lungenfibrose“ gemäß Zulassung unzweifelhaft über eine belegte Wirksamkeit, einen patientenrelevanten Nutzen.

Ich glaube, wir unterhalten uns im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hauptsächlich über die Bewertung der Evidenz aus unserer Sicht und aus der Sicht des IQWiG. Die Frage wird am Ende sein: Wie erhält der G-BA eine gute Orientierung? Wir sind definitiv der Meinung, dass der IQWiG-Bericht dem G-BA aktuell keine ausreichende Orientierung gibt. Die Zahl der Studien ist für eine solch über-

schaubare Indikation umfangreich. Dazu kommt, wie gesagt, eine Auswertung der Cochrane Collaboration, in der man alle medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten von IPF ausgeleuchtet hat. Die Cochrane-Auswertung kommt zu einem positiven Ergebnis einzig für Pirfenidon, für keine andere Substanz. Wir glauben, für eine Substanz, die für ein so schmales Indikationsgebiet entwickelt wurde, stellt das eine enorm gute Publikationslage dar, erst recht, wenn man die Beschränktheit der Indikation betrachtet.

Insgesamt ist also zu sagen: Pirfenidon ist ein pures Orphan Drug und kein Orphan Drug, das irgendwelche Assoziationen hervorrufen sollte, wie sie im AMNOG teilweise aufgezeigt sind und auf Erfahrungen der letzten Jahre beruhen. Für Pirfenidon gibt es dafür, dass es ein Orphan Drug für so ein schmales Indikationsgebiet ist, eine überdurchschnittliche Publikationslage.

Folgt man unserer Darstellung bei der Bewertung hinsichtlich der medikamentösen Vergleichstherapie – wir werden bei Punkt 2 im Detail darauf eingehen –, so ist eindeutig: Auch bei Abwesenheit nichtmedikamentöser Alternativen kann es zur Bestimmung des Zusatznutzens nur einen Vergleich mit der Nichtbehandlung geben. Das IQWiG hat – das sei an dieser Stelle schon angedeutet – in seiner Darstellung einen Therapiemix gewählt, der weder Gegenstand der Studien war noch gemäß der Verfahrensordnung gewählt wurde und der für die Patienten unserer Meinung nach letztlich keine therapeutisch sinnvolle Option darstellt. Daher kommt das IQWiG in seinem Bericht zu Ergebnissen, die dem G-BA bei der Betrachtung des einzig zweckmäßigen Medikamentes, das zugelassen ist, hinsichtlich des Ausmaßes des Zusatznutzens keine verlässliche Antwort liefern.

Auch wenn andere das besser referieren können als ich, möchte ich sagen: InterMune ist sich bewusst, dass es zwei gesetzliche Regelungen gibt, auf deren Boden wir uns hier bewegen: Nach § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V darf bei Pirfenidon ein Zusatznutzen schon per Zulassung als belegt angenommen werden. Nach § 12 der Verfahrensordnung des G-BA müssen wir in unserem Dossier keine Nachweise gemäß § 5 Abs. 1 bis 6 liefern. Für Modul 4 gibt es nur eine einzige Seite, die inhaltlich beschreibt, was wir liefern müssen. Zu den Punkten, um die es auf dieser Seite geht, haben wir – nur um Ihnen mal ein Gespür zu geben – Ausführungen im Umfang von über 130 Seiten geliefert. Wir haben dabei versucht, das IPF-Therapieumfeld und das, was man tun kann, sehr gut auszuleuchten.

Die gesetzlichen Vorgaben stellen also heraus: Die Bewertung eines Orphan Drug darf der Zulassung nicht widersprechen. Uns ist bewusst, dass in diesem Raum für diese schwierige Situation letztlich

eine Lösung gefunden werden muss. Deshalb raten wir zum Blick in die Fachinformation; hier finden Sie eine klare Beschreibung des patientenrelevanten Nutzens.

Die EMA ist für den G-BA in diesem Fall eine wichtige Orientierung. IPF wird von der EMA übrigens noch dramatischer beschrieben, als wir es getan haben. Die EMA spricht vom erbarmungslosen Fortschreiten einer chronischen fibrotischen Erkrankung und von enormer Therapieresistenz; das englische Zitat kann ich gerne nachliefern. Laut EMA ist es erstaunlich, dass zu diesem Zeitpunkt bereits vier klinische Studien vorliegen, die alle – in unterschiedlicher Ausprägung, aber gleichgerichtet – Pirfenidon hinsichtlich der Verlangsamung des Verlustes von Lungenfunktion einen Nutzen nachweisen konnten. Die EMA hat also – ich empfehle die Lektüre des EPAR – sowohl das IPF-Therapieumfeld als auch den Nutzen des Medikamentes profunde dargestellt.

Zuallerletzt lassen Sie mich anmerken: Der Ausschluss der zwei klinischen Evidenzniveau-1b-Studien SP2 und SP3 von der Nutzenbewertung, die aufgrund der vom IQWiG nicht klar definierten und in den Studien verbotenen Begleittherapie durchgeführt wurde, ist für uns nicht nachvollziehbar. Dieser Ausschluss widerspricht, glauben wir, auch dem zulassungsbehördlichen Verfahren.

Damit beende ich meine allgemeinen Ausführungen zu Punkt 1. Ich danke Ihnen herzlich für die Aufmerksamkeit.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Leyck Dieken, vielen Dank für Ihre Ausführungen. – Ich frage jetzt die anderen Beteiligten: Haben sie dazu Ergänzungen? Wenn Sie zusätzliche Argumente haben, ist es gut, wenn Sie diese einbringen; Wiederholungen sollten wir aber vermeiden. Im Übrigen gehe ich, wenn Sie nichts sagen, immer davon aus, dass Sie das vom Hauptbetroffenen Vorgebrachte mittragen. – Bitte schön, Herr Behr.

Herr Prof. Dr. Behr (DGP):

Vielen Dank. – Kurz zu meiner Person: Mein Name ist Jürgen Behr. Ich bin Professor an der Ruhr-Universität Bochum, habe dort einen Lehrstuhl für das Fach Innere Medizin/Pneumologie inne und beschäftige mich seit über 20 Jahren mit interstitiellen Lungenerkrankungen, insbesondere mit der idiopathischen Lungenfibrose, und war auch an den wesentlichen Studien auf diesem Gebiet entweder als Investigator oder im Steering Committee beteiligt. Ich bin außerdem an der Erstellung der internationalen Leitlinien zur idiopathischen Lungenfibrose und, federführend, an der Erstellung der nationalen Leitlinie für Diagnostik und Therapie der Lungenfibrose beteiligt.

Zum Thema möchte ich sagen: Es geht hier um die Nutzenbewertung eines Medikamentes zur Behandlung einer Orphan Disease. Ich möchte Ihre Aufmerksamkeit darauf lenken, dass es sich bei der idiopathischen Lungenfibrose um eine Erkrankung handelt, die mit der Erkrankung an einem malignen Tumor vergleichbar ist: Die Erkrankung schreitet kontinuierlich fort. Der Median der Mortalität liegt bei zwei bis drei Jahren nach Diagnosestellung. Fünf Jahre nach Diagnosestellung beträgt die Überlebensrate nur etwa 20 Prozent. Das heißt, wir haben es mit einer Erkrankung zu tun, die zum Beispiel mit dem Lungenkarzinom vergleichbar ist.

Bei einem solchen Krankheitsbild ist, solange eine Heilung nicht möglich ist, das Aufhalten der Progression ein vorrangiges Therapieziel. Das Aufhalten der Progression zeigt sich bei einer Tumorerkrankung am fehlenden Tumorwachstum und am Ausbleiben von Metastasen. Bei einer Erkrankung wie der idiopathischen Lungenfibrose ist das Ausbleiben der Progression insbesondere daran zu erkennen, dass die Lungenfunktion stabil bleibt. Es gibt sehr gute Daten, die zeigen, dass ein Abfall der forcierten Vitalkapazität, die wir lungenfunktionsanalytisch bestimmen, ein äußerst ungünstiger Indikator für den Krankheitsverlauf bei den betroffenen Patienten ist und das Aufhalten eines solchen Abfalls tatsächlich einen Nutzen darstellt; darauf werden wir bei den Punkten 2 und 3 noch weiter eingehen. So viel aus meiner Sicht als Ergänzung zu den Ausführungen von Herrn Leyck Dieken.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank, Herr Professor Behr. – Weitere Wortmeldungen? – Herr Nitz.

Herr Dr. Nitz (BPI):

Danke, Herr Dr. Hess. – Zunächst eine Vorbemerkung zu meiner Funktion hier. Sie problematisierten, dass Rechtsanwältinnen an der Anhörung möglicherweise nicht teilnehmen könnten. Abgesehen davon, dass InterMune, wie ich meine, durchaus einen Anwalt hätte mitbringen können, möchte ich sagen, dass ich heute in einer anderen Funktion hier bin. Unser Unternehmen, die Kanzlei Dierks + Bohle, ist Mitglied im Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie. Ich bin im BPI Mitglied im Ausschuss Marktzugang bzw. neudeutsch Market Access/G-BA/IQWiG. In diesem Ausschuss interessieren wir uns natürlich sehr für die frühe Nutzenbewertung und den ganzen Anlaufprozess. Herr Müller kann sicherlich darüber berichten, wie genau wir das verfolgen. Da viele BPI-Mitgliedsunternehmen Orphan Drugs herstellen, ist das für den Verband von großem Interesse.

Sie haben einleitend bereits darauf hingewiesen, dass die Gesetzeslage klar ist und man darüber nicht weiter diskutieren muss, insbesondere nicht

darüber, dass das im Gesetzgebungsverfahren umstritten war. Das will ich dementsprechend auch nicht machen. Wir haben das in der schriftlichen Stellungnahme rechtlich näher ausgeführt. Ich möchte nur zwei kleine Aspekte ansprechen.

Der erste: Die Kritik an der Orphan-Drug-Regelung zielte natürlich nicht darauf, die Versorgung von Patienten zu verhindern, die an einer seltenen, tödlich verlaufenden Krankheit leiden, für die es keine Behandlungsoptionen gibt. Sie zielte vielmehr darauf, dass vermutet wird, dass die Orphan-Drug-Regelung von Arzneimittelherstellern instrumentalisiert wird – etwa indem Indikationen künstlich kleingeschnitten werden – und damit Arzneimittel, die dieser Privilegierung nicht bedürfen, in den Genuss der Orphan-Drug-Regelung kommen, oder darauf, dass für Indikationsgebiete, auf denen die Versorgungssituation vielleicht nicht befriedigend ist, aber ein Medikament vorhanden ist, weitere Orphan Drugs auf den Markt gebracht werden, die nicht nötig sind.

Diese politische Diskussion spielt – da haben Sie recht – hier jetzt keine Rolle. Unabhängig davon möchte ich allerdings darauf hinweisen, dass das nicht auf alle Orphan Drugs zutrifft; das Beispiel Pirfenidon unterstreicht dies deutlich. Denn eines scheint mir zwischen IQWiG und InterMune unstrittig zu sein: dass wir es hier mit einer klar abgegrenzten Krankheit zu tun haben, die selten ist und, wie Herr Professor Behr es gerade noch einmal dargelegt hat, wirklich dramatisch verläuft. Außerdem gibt es für die Krankheitssituation, mit der wir es zu tun haben, auch nach dem IQWiG-Bericht keine befriedigende Behandlungsoption. Das heißt, es besteht tatsächlich ein Medical Need, sodass die Anerkennung als Orphan Drug durch die europäischen Behörden insoweit sicherlich nicht in der Kritik stehen dürfte.

Der zweite Aspekt: Hintergrund der Privilegierung von Orphan Drugs ist die besondere Schwierigkeit, bei seltenen Krankheiten zu einem frühen Stadium Daten vorzulegen, die den Nutzen des Orphan Drug überzeugend nachweisen. Dieses Problem stellt sich schon im Rahmen der normalen frühen Nutzenbewertung. Herr Dr. Hess, Sie haben mehrfach darauf hingewiesen, dass dies am AMNOG-Prozess das Neue im Vergleich zur traditionellen Nutzenbewertung sein wird. Für Orphan Drugs ist das natürlich besonders schwierig.

Das ist aus meiner Sicht der Grund, warum der Gesetzgeber sagt: Wenn zu erwarten ist, dass die Datenlage schlecht ist, dann vertrauen wir auf die Entscheidung der europäischen Behörden und verpflichten nicht zur Vorlage von Unterlagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie. Dass diese Unterlagen im Dossier nicht

vorzulegen sind, besagt der schon genannte zweite Halbsatz von § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V. Wenn diese Unterlagen im Dossier nicht vorzulegen sind, dann können sie auch nicht Gegenstand der Bewertung des Dossiers sein. Das heißt, der Zusatznutzen gilt nicht nur als belegt, sondern der Zusatznutzen ist gar nicht Gegenstand dieser frühen Nutzenbewertung. Insoweit muss man einfach festhalten: Was InterMune hierzu auf 130 Seiten vorgetragen hat, ist weitaus mehr, als der Gesetzgeber fordert.

Ich bin mir bewusst, dass in der Verfahrensordnung eine Regelung getroffen wurde, die besagt, dass auch für Orphan Drugs Angaben zum Ausmaß des Zusatznutzens zu treffen sind. Diese Regelung ist aus meiner Sicht jedoch rechtswidrig.

Wichtig ist vielleicht vor allem noch folgender Aspekt: Die Nutzenbewertung ist Grundlage der Verhandlungen über den Erstattungsbetrag, das ist eine der zentralen Funktionen dieses Prozesses. Wenn wir uns die Regelungen zu den Verhandlungen über den Erstattungsbetrag anschauen, sehen wir, dass die Nutzenbewertung zwar die Grundlage ist, die Argumentationstopoi, die in den Verhandlungen eine Rolle spielen, aber sehr begrenzt formuliert sind.

Kurz: Die nähere Analyse, was ein neues Arzneimittel tatsächlich bringt, wird durch das AMNOG vom Gesetzgeber – aus meiner Sicht in bewusster Reaktion darauf, dass Versuche einer Kosten-Nutzen-Bewertung in der Vergangenheit mehr oder weniger gescheitert sind – jetzt in den Verhandlungsprozess übertragen, sodass der Zweck des AMNOG es gar nicht erfordert, Angaben zum Ausmaß des Zusatznutzens zu machen. Dem Gesetzeszweck ist also vollauf genügt, wenn Sie, wie es dort steht, den Zusatznutzen als belegt anerkennen.

Ein letzter Punkt: Sie wiesen bereits darauf hin, Herr Dr. Hess, dass dann, wenn die Umsatzschwelle von 50 Millionen Euro überschritten wird – nach den vorliegenden Unterlagen besteht bei Pirfenidon ja durchaus die Chance, dass das geschieht –, die Situation anders aussieht und es zu einer vollumfänglichen frühen Nutzenbewertung kommen wird. Dann wird das IQWiG machen können, was es – aus meiner Sicht rechtswidrig – bereits an dieser Stelle zu tun versucht hat. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt muss man jedoch schlicht festhalten: Was das IQWiG gemacht hat, ist aus unserer Sicht rechtswidrig. InterMune hat viel mehr vorgelegt, als rechtlich gefordert gewesen wäre. – Danke.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank für Ihre Ausführungen. Sie können davon ausgehen, dass wir die Verfahrensordnung als Basis unserer Entscheidung nehmen. Sie mögen sie für rechtswidrig halten; doch für uns ist sie maßgebend. In Anwendung dieser Verfahrensordnung ist der Hersteller verpflichtet, ein Dossier vorzulegen,

um das Ausmaß des Zusatznutzens zu belegen, damit der GKV-Spitzenverband aufgrund einer solchen Bewertung durch den G-BA weiß, in welcher Rangordnung der Zusatznutzen einzuordnen ist. Das ist für die Verhandlungen wichtig. Deswegen ist das in der Verfahrensordnung so geregelt und wurde vom Ministerium so genehmigt. Für uns bleibt das maßgebend, bis ein Gericht das für rechtswidrig erklärt. Ihre Ausführung reicht dazu nicht.

Ich komme damit zu Punkt 2:

Zweckmäßige Vergleichstherapie
– insbes. Ein- und Ausschluss von Studien

Es ist, glaube ich, ein zentraler Streitpunkt, ob nun die zweckmäßige Vergleichstherapie oder die Nichtbehandlung Best Supportive Care darstellt; davon hängt es ab, welche Studien in die Bewertung einzubeziehen sind. Dazu gebe ich zunächst wieder Ihnen, Herr Leyck Dieken, das Wort.

Herr Dr. Leyck Dieken (InterMune Deutschland):

Ganz herzlichen Dank, Herr Dr. Hess. – Ich bestätige das gerne. Auch ich glaube, dass sich die Frage der Begleittherapie bei einem so puren Orphan Drug – das habe ich vorhin schon dargestellt – eigentlich herauskristallisiert. Wie kann es sein, dass, obwohl es nur eine einzige zugelassene Substanz gibt, versucht wird, auf dem Boden der Verfahrensordnung eine Vergleichstherapie zu formulieren? Ich habe einen meiner Kollegen, den Medizinischen Leiter in Deutschland, Herrn Dr. Zimmermann, gebeten, etwas auszuarbeiten, damit wir dem Kulminationspunkt relativ rasch nahekommen. – Danke vielmals.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Zimmermann, bitte.

Herr Dr. Zimmermann (InterMune Deutschland):

Vielen Dank. – Kurz zu meiner Person: Ich bin Arzt und Biochemiker und seit Mai letzten Jahres als Medical Director für InterMune tätig.

Bevor ich zu meinen Ausführungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie komme, möchte ich ein Goethe-Zitat voranstellen, das gut in diesem Kontext passt: „Die Richtigkeit des Gedankens ist die Hauptsache, denn daraus entwickelt sich allein das Richtige der Behandlung.“ So weit Herr von Goethe zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Nach ausführlicher Recherche haben wir weder eine medikamentöse noch eine nichtmedikamentöse zweckmäßige Vergleichstherapie nach § 12 SGB V bzw. § 6 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung identifizieren können. Daraus schlussfolgernd haben wir als Vergleichstherapie für die Bewertung in unserem Dossier logischerweise die Nichtbehandlung herangezogen.

Das IQWiG schließt sich in seiner Nutzenbewertung unserer Analyse zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dahingehend an,

dass in der vom pU recherchierten Literatur kein zugelassenes Arzneimittel mit nachgewiesenem Nutzen beschrieben wird und dass die Lungentransplantation als nicht-medikamentöse Therapieoption nur sehr begrenzt einsetzbar ist.

Allerdings bezieht das IQWiG abweichend und in Widerspruch hierzu folgende Behandlungsformen in seine Definition der Best Supportive Care ein: Kortikosteroide, Azathioprin, N-Acetylcystein und Cyclophosphamid als medikamentöse Therapieoptionen und eine optionale Sauerstoffgabe sowie die Lungentransplantation als nichtmedikamentöse Therapieoptionen.

Zusammengefasst: Aus unserer Sicht ist die vom IQWiG als Best Supportive Care definierte Therapie als nicht zweckmäßig abzulehnen, da:

- hierfür keine Zulassung im Indikationsgebiet IPF besteht; sie ist von daher als Off-Label-Therapie zu betrachten;
- diese Therapie in den vorgelegten Studien mitnichten als Begleit- oder Vergleichstherapie eingesetzt wurde, sondern quasi als Notfallmedikation bei Verschlechterung der Erkrankung außerhalb der zugelassenen Indikation von Pirfenidon;
- diese Therapie nicht den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin genügt;
- hierfür keine Empfehlung gemäß der internationalen Leitlinien besteht;
- sich die Behandlung in der praktischen Anwendung nicht bewährt hat;
- für diese Form der Best Supportive Care seitens des G-BA noch kein patientenrelevanter Nutzen festgestellt wurde;
- und darüber hinaus – darauf komme ich später noch kurz zu sprechen – einige der Wirksubstanzen sogar ein potenziell erhöhtes Mortalitätsrisiko und ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende Nebenwirkungen mit sich bringen.

Einen zugelassenen, validierten, evidenzbasierten, leitlinienkonformen Therapiestandard als zweckmäßige Vergleichstherapie konnte das IQWiG nicht benennen. Warum wir die BSC-Definition des IQWiG ablehnen, möchte ich kurz anhand von Studiengründen, regulatorischen, juristischen und medizinischen Gründen darstellen:

Studienbedingte Gründe: Das IQWiG hat in den vorgelegten Zulassungsstudien 004 und 006 die eingesetzte Therapie Pirfenidon vs. Placebo anders

interpretiert. Laut IQWiG sei dort Pirfenidon in Kombination mit einer Best Supportive Care vs. Best Supportive Care mit Placebo verglichen worden. Diese Interpretation ist eindeutig falsch. Pirfenidon wurde ausschließlich als Monotherapie gegen Placebo geprüft. Eine vom IQWiG definierte Best Supportive Care war in beiden Studien nicht Gegenstand der Prüfung, weder in Kombination noch als Monotherapie. Aufgrund dieser Festlegung von Best Supportive Care wurden darüber hinaus wesentliche klinische Studien aus dem japanischen Zulassungsprogramm von der weiteren Bewertung ausgeschlossen und damit patientenrelevante Daten zur Wirksamkeit und vor allem auch zur Sicherheit leider nicht mehr berücksichtigt.

Regulatorische Gründe: Die Wirkstoffe, die im Rahmen von BSC vom IQWiG genannt wurden, wie Kortikosteroide, Azathioprin, N-Acetylcystein, Cyclophosphamid und andere haben keine Zulassung mit Indikationsgebiet IPF. Der Einsatz dieser Medikamente würde somit einen Off-Label-Einsatz darstellen, der von den Kassen nicht erstattet werden darf.

Die juristischen Gründe lassen sich ganz kurz zusammenfassen: Die Kriterien von § 12 SGB V und § 6 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung werden für diese zweckmäßige Therapie nicht erfüllt.

Medizinische Gründe: Das IQWiG hat in seiner Definition von BSC keine evidenzbasierten Daten oder leitlinienkonformen Empfehlungen herangezogen. Endpunktstudien nach EBM-Maßstäben mit signifikantem Wirksamkeitsnachweis in der genannten Indikation liegen ebenfalls nicht vor.

Darüber hinaus – das sei besonders hervorgehoben – ist nach einer Mitteilung des National Heart, Lung, and Blood Institute der USA vom Oktober letzten Jahres eine Therapie mit einer Dreifachkombination aus Prednison, Azathioprin und N-Acetylcystein im Hinblick auf Sicherheit und Verträglichkeit als bedenklich anzusehen. In der sogenannten PANTHER-IPF-Studie wurde der Behandlungsarm mit dieser Dreifachkombination im Zuge einer Sicherheitsanalyse vorzeitig abgebrochen. Es zeigte sich nämlich eine erhöhte Mortalitätsrate: 11 Prozent vs. 1 Prozent bei Placebo, erhöhte Inzidenz schwerer Nebenwirkungen 31 Prozent vs. 9 Prozent, erhöhte Hospitalisierungsrate 29 Prozent vs. 8 Prozent. Darüber hinaus zeigte diese Therapie auch keinen Effekt auf die Lungenfunktion.

Auch wenn diese Daten noch vorläufig sind – wir erwarten eine Publikation der Ergebnisse noch im März dieses Jahres –, stellt sich doch die Frage, warum das IQWiG, dem diese Analyse zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung vorlag, Arzneien in seine Best Supportive Care mit einbezogen hat, die zu einer erhöhten Mortalitätsrate führen. Um es noch einmal zu verdeutlichen: Die Behandlung mit einer Dreifachkombination führt zu einer um 10 Prozent

höheren Sterblichkeit als eine Behandlung mit einem Scheinmedikament. Das IQWiG definiert diese potenziell tödliche Therapie als Bestandteil von Best Supportive Care. Für uns ist dieses Vorgehen außerordentlich beunruhigend und aus ethischer Sicht höchst bedenklich.

Zusammengefasst lässt sich feststellen, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie, so wie sie vom IQWiG definiert wurde, nicht den Studien entspricht, nicht zugelassen ist, keine der gesetzlich geforderten Kriterien erfüllt und sich für diese Form der Best Supportive Care erhebliche Sicherheitsbedenken ergeben. Aus diesen Gründen lehnen wir die Definition von BSC des IQWiG ab und bestehen nach wie vor darauf, dass die Nichtbehandlung als zweckmäßige Therapie heranzuziehen ist. – Vielen Dank

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank, Herr Zimmermann. – Gibt es dazu Wortmeldungen? – Herr Professor Behr.

Herr Prof. Dr. Behr (DGP):

Vielen Dank, Herr Hess. – Auch ich möchte im Namen der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie hierzu Stellung nehmen. Wir als Experten unserer Gesellschaft für Lungenfibrose sind der Auffassung, dass die Therapien, die vom IQWiG als Best Supportive Care definiert wurden, insbesondere Steroide, Azathioprin, Cyclophosphamid, also immunsuppressive Behandlungsmaßnahmen, nicht als Standard angesehen werden können. Es ist nicht nur so, dass die internationalen und die sich praktisch schon im Druck befindenden nationalen Leitlinien dies nicht empfehlen, sie sehen es sogar negativ. Die Experten sind also der Meinung, man sollte so unter keinen Umständen vorgehen. Diese Therapie als Bestandteil eines Best-Supportive-Care-Standards anzusehen, ist für uns nicht nachvollziehbar. Das muss ich ganz klar sagen.

Es stellt sich natürlich die Frage, wie es dazu kam und warum man das macht. Dass das, wie Herr Dr. Zimmermann richtig ausgeführt hat, in manchen Situationen, zum Beispiel wenn sich der Zustand des Patienten verschlechtert, doch versucht wird, hat zum einen historische Gründe. Die Erkrankung wurde früher als immunologisch getriggerte, entzündliche Erkrankung interpretiert; das ist sie aber offensichtlich nicht. Nach den heutigen Erkenntnissen handelt es sich in erster Linie um eine degenerativ fibrosierende Erkrankung, die auf anti-entzündliche Therapien nicht anspricht. Dieser Shift in der Erkenntnislage ist in der klinischen Praxis einfach noch nicht in vollem Umfang umgesetzt.

Zum anderen gibt es natürlich auch Überschneidungen und Überlappungen, sodass in Einzelfällen eine solche Therapie immer wieder als Bail-out, quasi als letzte Option, versucht wird, beispielsweise wenn eine Lungentransplantation nicht zur Verfü-

gung steht. Man muss eben auch sehen: Nur für einen relativ kleinen Anteil dieser Patientenkohorte ist die Lungentransplantation eine Option. Das mittlere Erkrankungsalter liegt nämlich bei Mitte 60. Die Lungentransplantation kann in der Regel bei Patienten über 60 schon nicht mehr in jeder Form angewendet werden und wird bei Patienten über 65 eigentlich generell nur mit sehr großer Zurückhaltung eingesetzt. Damit liegt eine große Zahl von Patienten schon aufgrund des Alters außerhalb der Therapieoption Lungentransplantation.

Auch die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie ist somit der Meinung, dass abgesehen von Pirfenidon die Nichtbehandlung eigentlich die derzeit bestehende Option ist und dass dementsprechend der vom IQWiG definierte Best-Supportive-Care-Standard nicht nachvollziehbar ist.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank. – Gibt es Fragen von unserer Seite an die Sachverständigen? – Es geht hier um das Fachliche. Sie haben jetzt Gelegenheit, die Sachverständigen dazu zu befragen. – Herr Müller.

Herr Müller:

Ich habe eine Nachfrage an die Kliniker zur Best Supportive Care. Der Bundesausschuss hat bei der Vergleichstherapie Best Supportive Care mit folgendem Satz bestimmt:

Als best supportive care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet

– das ist der allgemeine Passus; dann haben wir folgende Klammerbemerkung gemacht –

(z. B. Prednisolon bei Exazerbationen, Gabe von Sauerstoff).

Dazu würde ich gerne Ihre Meinung hören. Würden Sie das als ungeeignet bzw. als nicht zweckmäßig für die Patienten bezeichnen?

Herr Prof. Dr. Behr (DGP):

Zur Prednisolon-Gabe in hoher Dosis zum Zeitpunkt der akuten Exazerbation: Diese Erkrankung verläuft zwar chronisch-progredient, aber einzelne Patienten durchlaufen Phasen – die Häufigkeit des Auftretens liegt bei 5 bis 10 Prozent pro Jahr –, in denen es sinnvoll sein kann, Kortison in hoher Dosierung zu geben. Es wird auch in der Leitlinie als eine Empfehlung gegeben. Aber – das muss man ganz klar sagen – die Evidenz dafür ist minimal. Es gibt keine einzige kontrollierte Studie, die das belegen würde. Es liegt hier vielmehr eine empirische Evidenz vor, aus der weltweiten Expertenmeinung entsprungen.

Es ist keine evidenzbasierte Auffassung im klassischen Sinne.

Man muss auch ganz klar sagen: Das Ansprechen der Patienten darauf – ich spreche aus dem klinischen Alltag – ist höchst unterschiedlich. Die meisten Patienten sprechen nicht darauf an. Trotz dieser Therapie führt die akute Exazerbation in 90 Prozent der Fälle innerhalb eines Jahres zum Tod. Die Überlebensrate ist also nur minimal. So kann man sagen: Das ist eine verzweifelte Tat, und man spricht diese Empfehlung aus, um einem Kliniker in dieser desaströsen Situation überhaupt eine Handlungsmöglichkeit an die Hand zu geben.

Bei der Sauerstoffgabe verhält es sich ebenso: Natürlich erfahren Patienten, die schwer hypoxäm sind, dadurch eine Linderung. Aber sie hält den Erkrankungsablauf überhaupt nicht auf. Das ist eine rein symptomatische Maßnahme. Ich als Kliniker würde die Best Supportive Care als eine rein symptomatische Therapie definieren: antitussiv, psychologische Unterstützung, Sauerstoffgabe. Eine Therapie, die den Krankheitsprozess an und für sich bzw. den fibrosierenden Prozess adressiert, gibt es in dem Zusammenhang nicht.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Gibt es weitere Wortmeldungen? – Herr Professor Günther.

Herr Prof. Dr. Günther (DGP):

Guten Morgen! Ich bin Chefarzt der Lungenfachklinik Waldhof-Elgershausen und leite den Schwerpunkt „Fibrosine Lungenerkrankungen“ an der Justus-Liebig-Universität in Gießen. Ich bin, wie Herr Behr auch, seit vielen Jahren mit diesem Krankheitsbild vertraut.

Ich möchte noch einen Punkt hinzufügen, der auch in der Stellungnahme der DGP aufgeführt worden ist. Es gibt bei Patienten mit akuten Exazerbationen der IPF histopathologische Parallelen zu einem anderen Krankheitsbild, das wir als akute respiratorische Insuffizienz des Erwachsenen oder ARDS bezeichnen. Auch dies ist eine seltene Erkrankung. Die Frage bezüglich einer Kortisonbehandlung bei diesem sich akut entwickelnden Krankheitsbild ist im Rahmen zurückliegender Studien schon mehrfach untersucht worden. Auch bei diesem Krankheitsbild ist der Stellenwert der Kortikosteroide mehr als umstritten. Es ist vollkommen klar, dass in einem prolongierteren Stadium der Erkrankung Steroide nicht hilfreich sind, sondern, im Gegenteil, wahrscheinlich sogar den Patienten gefährden.

Wir müssen davon ausgehen, dass ein IPF-Patient, wenn er mit einer Exazerbation in einen wirklich kritischen Zustand gerät, in dem man solche Therapiemaßnahmen in Erwägung zieht, vom Stadium der Erkrankung wahrscheinlich vergleichbar

einem ARDS-Patienten ist, zumindest was den histopathologischen Stand des sogenannten Diffused Alveolar Damage anbelangt. Es ist natürlich nicht ganz korrekt, einen solchen Parallelschluss zu ziehen. Aber das ist ebenfalls eine Erkrankung, die zumindest histopathologisch vergleichbare Veränderungen aufweist, die ebenfalls foudroyant, dramatisch verläuft. Auch hier ist ganz klar gezeigt worden, dass Kortikosteroide keinen Nutzen haben. – Danke.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Sie hatten noch einmal ums Wort gebeten, Herr Dr. Leyck Dieken.

Herr Dr. Leyck Dieken (InterMune Deutschland):

Herr Dr. Hess, herzlichen Dank. Ich will nur zwei Punkte ergänzen.

In der Definition, wie von Herrn Müller eben vorgetragen, wird klar von der Exazerbation gesprochen. Dafür hat Pirfenidon keine Zulassung. Wir haben die Zulassung für milde bis mittelschwere IPF. Unsere Zulassung beinhaltet nicht die Exazerbation.

Umgekehrt konkludiert kann man sagen: Wenn Sie es als Begleittherapie für die Exazerbation annehmen, würden Sie vor der Exazerbation wieder die Nichtbehandlung wählen. Ich glaube, da treffen sich auch die Einschätzungen des G-BA mit den unsrigen. – Danke vielmals.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank. – Gibt es weitere Fragen an die Sachverständigen? – Frau Nahnhauser.

Frau Dr. Nahnhauser:

Sie haben sehr eindeutig und ausführlich die Leitlinie für die anderen Medikamente, die für die Behandlung infrage kommen, ausgeführt. Mich würde interessieren, wie Sie die Empfehlung der Leitlinie zu Ihrem Medikament einschätzen. Zumindest der mir vorliegenden Leitlinie entnehme ich, dass nur eine Minderheit der Patienten von Pirfenidon profitieren kann und die Mehrzahl damit nicht behandelt werden sollte. Es gibt nur eine schwache, mäßige Empfehlung. Ich würde gerne wissen, wie Sie das einschätzen. – Danke.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Wer möchte dazu Stellung nehmen? – Herr Professor Behr.

Herr Prof. Dr. Behr (DGP):

Ja, dazu kann ich Stellung nehmen. – Die internationale Leitlinie, auf die Sie sich jetzt beziehen, ist bereits Anfang 2011 publiziert worden; fertiggestellt wurde sie im Oktober 2010. Zu diesem Zeitpunkt waren die Ergebnisse der Pirfenidon-Studie noch nicht publiziert. Die Daten waren zwar offiziell zu-

gänglich, nämlich auf der Website der Food and Drug Administration, FDA; aber sie waren nicht in einem Peer-reviewed Journal publiziert, sodass die Analyse dieser Daten zu diesem Zeitpunkt noch nicht im vollen Umfang und in ausreichender Tiefe vorlag. Dementsprechend hat man sich damals bei der Empfehlung, an der ich auch beteiligt war, noch sehr zurückgehalten.

Die deutsche Leitlinienkonferenz, die unter meiner Leitung am 1. und 2. Dezember 2011 stattgefunden hat, ist jedoch unter dem Eindruck der zusätzlichen Analysen, die jetzt vorliegen und auch publiziert sind, und auch auf der Basis der Cochrane-Metaanalyse von Herrn Spagnolo, auf die schon eingegangen wurde, zu dem Schluss gekommen, eine schwach positive Empfehlung für Pirfenidon auszusprechen, in Abweichung von der internationalen Leitlinie und unter Bezug auf die zusätzlich verfügbare Datenlage zum Zeitpunkt Dezember 2011.

Wie Sie richtig sagen – das will ich noch ergänzen –, lautet die schwach negative Empfehlung: Die Mehrzahl der Patienten sollte nicht so behandelt werden, aber eine erhebliche Anzahl – „many“, so heißt es im Englischen – kann davon profitieren. Wir haben uns lange darüber unterhalten, wie wir das werten wollen. Bedenken Sie bitte, dass die Zulassung auf milde bis moderate Fälle begrenzt ist. Allein hierdurch wird schon die Patientengruppe, die behandelt werden soll, eingegrenzt. Das kommt damit der Wortwahl schon sehr nahe.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):
Vielen Dank. – Herr Müller.

Herr Müller:

Ich möchte noch einmal herausarbeiten, wo tatsächlich das Problem bei der Vergleichstherapie besteht. Wir sind uns insoweit einig, dass die Linderung der Symptome durch Sauerstoffgabe, Antitussiva usw. für diese Patienten zweckmäßig ist. Die Exazerbation ist, wie Sie sagen, nicht Thema für Pirfenidon. Aber den Worten der Kliniker entnehme ich, dass auch bei diesen Patienten, wenn es zu dramatischen Exazerbationen kommt, letztlich die Kortisontherapie in der Klinik etabliert ist.

Wo ist dann das Problem? Sehen Sie das Problem darin, dass in den vier vorliegenden Studien, die wir berücksichtigt haben bzw. die das IQWiG berücksichtigt hat – es sind ja vor allem die PIPF-Studien –, eine Vergleichstherapie gewählt wurde, die den Patienten geschadet und das Ergebnis verfälscht hat? Oder wo sehen Sie das Problem bei der Vergleichstherapie? Dazu hätte ich gerne noch eine Stellungnahme, weil aus meiner Sicht die Vergleichstherapie, die wir hier jetzt diskutieren, doch weitgehend dem entspricht, was in der Klinik gemacht wird.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Bevor Herr Professor Behr dazu Stellung nimmt, hat zuerst Herr Leyck Dieken das Wort.

Herr Dr. Leyck Dieken (InterMune Deutschland):

Zunächst müssen wir unterscheiden: Das sind Studien, die 2006 aufgelegt wurden; die Begleittherapie war übrigens ausweislich des Protokolls ein Verstoß gegen das Studienprotokoll. Das sollte an dieser Stelle noch einmal vermerkt sein. Ich verweise auf das hier schon protokollierte Referat von Herrn Dr. Zimmermann.

Wir glauben, dass es klare Regelungen gibt, die weit über den von Ihnen, Herr Müller, zitierten Satz hinausgehen, was der G-BA als Vergleichstherapie wählen darf, denn letztlich impliziert der Begriff Vergleichstherapie doch: Das ist das therapeutische Alternativangebot, das im Raume steht. Wie gerade schon ausgeführt, glauben wir, dass die Vergleichstherapie, die das IQWiG mit einer übrigens sehr diffusen Angabe darstellt – es gibt ja überhaupt keine Angaben dazu, was wann in welcher Dosierung und wie lange gegeben werden sollte –, nicht die gewissenhafte Empfehlung des G-BA an Patienten sein kann – vor dem Hintergrund des gerade schon geschilderten Mangel an Evidenz und dem Widerspruch zu internationalen und nationalen Leitlinien, die alle diese Substanzen nicht empfehlen können.

(Herr Müller: Welche Substanzen denn?)

Wir glauben, dass der G-BA diese Kriterien in der Auswahl der Vergleichstherapie letztlich wird bemühen müssen. Umgekehrt gesagt: Will der G-BA IPF-Patienten diese Therapie – Sie müssten sie dann wesentlich deutlicher definieren, als es im IQWiG-Bericht der Fall ist – als einzige Behandlungsmaßnahme empfehlen? Wenn Sie das für die Exazerbation tun, muss ich erneut festhalten: Wir haben hier das Ausmaß des Zusatznutzens für die Zulassung „mild-to-moderate“ zu behandeln. Aber dazu gehört nicht die Exazerbation. Also: Wenn Sie das bei Exazerbation anbieten, dann können Sie das tun. Dann müssten Sie aber trotzdem im Falle „mild-to-moderate“, also in unserem, die Nichtbehandlung als Vergleichstherapie wählen. Ich glaube auch, dass die PANTHER-IPF-Studie, die im März publiziert wird, Ihnen gewissenhaft ins Heft schreiben wird, das den Patienten nicht als therapeutische Option anzubieten.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Ich würde jetzt zwischendurch gern Herrn Professor Behr die Möglichkeit geben, die Frage von Herrn Müller zu beantworten. Danach werden wir in der Rednerliste mit Frau Nahnauer und Frau Wieseler fortfahren. – Bitte, Herr Professor Behr.

Herr Prof. Dr. Behr (DGP):

Danke, Herr Hess. – Noch einmal zum Punkt Vergleichstherapie: Es gibt zwei Aspekte, die zu benennen aus Sicht der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und aus meiner Sicht sinnvoll und wichtig sind:

Erstens wehren wir uns ganz grundsätzlich dagegen, dass etwas als Standard, als Best Supportive Care bezeichnet wird, was es einfach nicht ist. Denn diese immunsuppressive Therapie wird allenfalls in verzweifeltsten Fällen der akuten Exazerbation, nicht aber im chronischen und schon gar nicht im milden Fall eingesetzt.

Zweitens ist auf Basis dieser Festlegungen eine Studie aus der Betrachtung völlig herausgefallen, nämlich die Taniguchi-Studie aus Japan. In Japan ist auf Basis der Taniguchi-Studie – das will ich hier noch einmal sagen – Pirfenidon schon seit 2008 zur Therapie der idiopathischen Lungenfibrose zugelassen. Wir stehen ja in der Welt nicht ganz alleine. Von daher war es, wie ich finde, eine nicht gerechtfertigte Konsequenz, diese Studie aus der Betrachtung herausfallen zu lassen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank. – Frau Nahnhauser.

Frau Dr. Nahnhauser:

Es hat sich erledigt; vielen Dank.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Frau Wieseler.

Frau Dr. Wieseler:

Vielen Dank. – Ich glaube, hier besteht ein Missverständnis darüber, welche Therapien in der Studie eingesetzt wurden. Deshalb würde ich gerne klarstellen: Es ist nicht so, dass in der Studie die im Bericht des IQWiG genannten Therapien zwanghaft bei allen Patienten angewendet werden müssten – das wäre sicherlich kritisch zu bewerten –, sondern in der Studie ist ganz klar beschrieben, dass in beiden Studienarmen Medikamente, die für das Wohlergehen der Patienten notwendig waren, gemäß Entscheidung der Prüfarzte eingesetzt werden konnten. Dann werden verschiedene Therapieoptionen genannt, teilweise auch gekoppelt mit einer spezifischen therapeutischen Situation, zum Beispiel einer Exazerbation oder einer definierten Progression der IPF.

Herr Leyck Dieken, wenn Sie sagen, das IQWiG habe die zweckmäßige Vergleichstherapie diffus beschrieben, ist zu entgegnen, dass wir einfach beschreiben, was in Ihrer Studie per Protokoll vorgegeben war, nämlich der Einsatz von weiteren Medikamenten, wenn dies für das Wohlergehen des Patienten notwendig war. Ich glaube, es ist ganz wichtig, das zu beachten, wenn wir darüber diskutie-

ren, ob das Best Supportive Care ist und ob das der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht, die der G-BA festgelegt hat. In dieser Studie werden Therapieoptionen eröffnet, die dann wahrgenommen werden sollen, wenn die Situation des Patienten es verlangt. Das ist sicherlich etwas ganz anderes, als eine Therapie für alle Patienten vorzuschreiben.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Zimmermann.

Herr Dr. Zimmermann (InterMune Deutschland):

Vielleicht direkt als Antwort darauf: Das trifft so nicht ganz zu. Es gab drei Kriterien, unter denen diese Medikation eingesetzt werden durfte, nämlich die akute respiratorische Dekompensation, die IPF-Progression und die IPF-Exazerbation. Das waren also alles, zusammenfasst gesagt, mehr oder weniger schwere Verlaufsformen. Ich sage noch einmal: Das ist ein Indikationsgebiet, für das Pirfenidon gar nicht zugelassen ist. Das heißt, dass man hier klar umrissene Kriterien definiert, unter denen diese sogenannte Best Supportive Care eingesetzt werden durfte – aber nicht im Vergleich zu Pirfenidon, also nicht in Kombination.

Darüber hinaus bleibt festzuhalten, dass anhand dieser Kriterien in beiden Studien nicht ein einziger Patient behandelt wurde. Alle Patienten, die mit dieser Best Supportive Care behandelt wurden, haben sie außerhalb dieser Kriterien erhalten. Das stellt somit eine Protokollverletzung dar. Das heißt, Sie nehmen als Vergleichstherapie eine nicht protokollgerechte Therapie. Beides ist so nicht vorgesehen. Insofern wissen wir nicht, wie Sie dazu kommen, eine nicht zugelassene, außerhalb des Protokolls stehende Best Supportive Care als zweckmäßige Vergleichstherapie zu definieren. Aus dem Protokoll erschließt sich das definitiv nicht.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank. – Herr Nitz hatte sich gemeldet.

Herr Dr. Nitz (BPI):

Danke. – Die Diskussion gibt Anlass, noch einmal darauf hinzuweisen, dass der sowohl in der Verfahrensordnung als auch in der Rechtsverordnung als auch im Gesetz verwendete Begriff der zweckmäßigen Vergleichstherapie sozialrechtlich relativ klar definiert ist: Eine Arzneimitteltherapie ist nur dann zweckmäßig, wenn sie für das Indikationsgebiet zugelassen ist, in dem sie eingesetzt wird, oder wenn seltene Off-Label-Konstellationen bestehen, für die das Bundessozialgericht aber immer eine bestimmte Evidenz fordert. Vor dem Hintergrund dessen, was hier über die Best-Supportive-Care-Maßnahmen gesagt wird, scheint mir doch sehr klar zu sein, dass die Vergleichstherapie jedenfalls eines nicht ist, nämlich zweckmäßig im Sinne der Rechtsprechung des Bundessozialgerichts.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank. – Gibt es weitere Wortmeldungen? – Frau Nahnauer.

Frau Dr. Nahnauer:

Zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Die Vergleichstherapie ist dann zweckmäßig, wenn sie zugelassen ist; das ist das Minimum. Prednison ist zugelassen.

(Herr Dr. Nitz (BPI): Im Indikationsgebiet!)

– Im Indikationsgebiet. – Das heißt, die Frage, ob sie zweckmäßig ist oder nicht, stellt sich auf Basis der gesetzlichen Regelung so erst mal nicht.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Dazu Herr Professor Günther, dann noch einmal Herr Nitz.

Herr Prof. Dr. Günther (DGP):

Um es noch einmal glasklar zu sagen: Bei IPF-Patienten spielt Kortison in der chronischen Behandlung keine Rolle mehr, weder als Monotherapie noch in der Therapie, auch wenn es – das stimmt – für die Behandlung von Lungenfibrosen zugelassen ist und es Präparate gibt, die diese Indikation haben. Diese Zulassung datiert zurück auf die Zeit vor 20 oder 25 Jahren, als das Krankheitsbild der IPF in der Art, wie wir es heute beschreiben, noch gar nicht verankert war. Man ist damals von einem anderen Krankheitsbild ausgegangen und hat andere oder zusätzliche histopathologischen Entitäten darunter subsumiert.

Nach heutigem Wissensstand steht fest: Für die chronische Behandlung der IPF sind Steroide als Monotherapie als auch in Kombination mit Azathioprin und Endoxan obsolet. Im Gegenteil, es gibt Daten, die nahelegen, dass die Verwendung von Immunsuppressiva die Sterblichkeit bei IPF-Patienten sogar erhöht und auch das Risiko der Entwicklung von fatalen respiratorischen Infektionen, also Infektionen des Atemwegtraktes, deutlich erhöht. Aus der Sicht der DGP hat diese Therapie bei Patienten mit IPF nichts mehr zu suchen.

Bei akuten Exazerbationen haben wir es mit einer Grenzsituation zu tun: Der Patient ist kritisch krank, im Prinzip schleicht der Arzt um das Bett herum und sucht händeringend nach einer Notlösung, um dem Patienten vielleicht noch etwas Gutes zu tun. Das ist ähnlich wie in anderen lebensgefährlichen Situationen. Ich kenne viele Intensivstudien-Protokolle, wo es letztendlich dem Behandler überlassen wird, in Extremsituationen eine Therapie einzuleiten, die seinem Verständnis von einer richtigen Therapie entspricht – weil es oft keine Daten zum Umgang mit solchen Situationen gibt. Genauso verstehe ich, dass man es bei diesen Studien im Sonderfall einer wirklich lebensbedrohlichen Situati-

on den Behandlern oblassen hat, Therapieschritte einzuleiten, die nicht mehr protokollkonform sind.

Im Übrigen gehen wir davon aus, dass auch bei der Taniguchi-Studie, die Sie ausgeschlossen haben, solche Therapien durchgeführt worden sind. Das ist nicht explizit erwähnt; aber es gibt Drop-outs aus dem Protokoll im Rahmen der Exazerbation, sodass wir vermuten, dass auch hier letztendlich solche Therapien durchgeführt worden sind.

Das kann nicht das Bild verzerren hinsichtlich der Frage, über die wir heute zu entscheiden haben, nämlich ob eine chronische Behandlung mit Pirfenidon bei Patienten mit IPF zu einem Benefit für die Patienten führt. Die DGP möchte Sie bitten, nicht einen Standard zum Standard zu erklären, der kein Standard ist. Es entspricht nicht dem heutigem Stand der Wissenschaft, dass man IPF-Patienten mit Kortison oder mit Kortison in Verbindung mit Immunsuppressiva behandelt, weder chronisch noch gesichert, in der akuten Form, in der akuten Exazerbation.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Nitz.

Herr Dr. Nitz (BPI):

Kurz zu Frau Nahnauer: Die Zulassung ist Mindestvoraussetzung, um das Kriterium der Zweckmäßigkeit zu erfüllen. Es bedarf natürlich weiterhin auch eines Effektivitätsnachweises, der bei Prednison anscheinend nicht geführt ist. Im Gegenteil: Wenn die Therapie dem Standard widerspricht, dann ist sie auch nicht zweckmäßig – auch wenn sie im Text der Zulassungsindikation vielleicht erfasst ist.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Zimmermann.

Herr Dr. Zimmermann (InterMune Deutschland):

Vielleicht noch eine Ergänzung zu Frau Nahnauer: Prednison ist zugelassen für Lungenfibrose als Symptom einer Grunderkrankung wie Asbestose oder Silikose. Idiopathische Lungenfibrose wird als Indikation aber nicht genannt. Das heißt, eine Zulassung für idiopathische Lungenfibrose ist für Prednison oder andere Kortikosteroide nicht gegeben. Auch nach ICD – die genauen Nummern habe ich jetzt nicht im Kopf – werden Lungenfibrose und idiopathische Lungenfibrose ganz klar separiert.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Müller.

Herr Müller:

Ich glaube, in der Diskussion wird sehr deutlich, wie ungünstig es für das Verfahren ist, dass Sie sich im Hinblick auf die Vergleichstherapie nicht haben be-

raten lassen. Jetzt wird ein bisschen verwechselt, was der Gemeinsame Bundesausschuss in seinen Beratungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt hat. Der Gesetzgeber hat die Beratung im Vorfeld der Erstellung des Dossiers ja gerade deswegen als Möglichkeit eingerichtet, damit sich der Hersteller informieren kann.

Ich sage noch einmal: Was der Gemeinsame Bundesausschuss zur Vergleichstherapie in seinen Unterlagen bestimmt hat – möglicherweise ist es ungünstig, dass Ihnen das nicht so bekannt war –, ist Best Supportive Care, ist die Therapie,

die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet ...

Das ist nach unserer Auffassung auch zweckmäßig für die Patienten. Wir haben ja den Auftrag, Pirfenidon als neuen Wirkstoff vor der Zulassung zu bewerten. Dann kommt der Klammerzusatz:

(z. B. Prednisolon bei Exazerbationen, Gabe von Sauerstoff).

Das ist das, was der Gemeinsame Bundesausschuss für diese Patienten als zweckmäßig ansieht.

Zur Klarstellung: Wenn wir hier jetzt über Studienkriterien diskutieren, geht das ein bisschen an dem vorbei, was der Gemeinsame Bundesausschuss als zweckmäßig festgehalten hat. Ich sage das deswegen, weil wir in unseren Beratungen ganz klar gesehen haben, dass es für die Triple-Therapie keine Empfehlung gibt. Das war und ist ganz deutlich, auch in den Evidenzunterlagen, die wir für diese Bestimmung herangezogen haben. Ich möchte hier nicht stehen lassen, dass der Bundesausschuss der Triple-Therapie als chronischer Behandlung einen Empfehlungsgrad gibt.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Jetzt haben wir noch Frau Wieseler und Frau Nahnauer. Zuerst Frau Wieseler.

Frau Dr. Wieseler:

Ich möchte einen Punkt von Herrn Behr aufgreifen; das schließt auch an Herrn Müllers Beitrag an. Es war in den Studien nicht so, dass die Patienten chronisch mit all diesen Therapievorschlägen behandelt wurden – weder mit Prednison noch mit Immunsuppressiva –, sondern es war so, dass diese Mittel in bestimmten Situationen nach Einschätzung der Prüfarzte eingesetzt werden sollten. Das vielleicht als Hinweis.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Frau Nahnauer.

Frau Dr. Nahnauer:

In der Leitlinie von 2001 wird ausgeführt, dass in der japanischen Studie ein Wechsel des Endpunktes stattgefunden hat. Könnten Sie dazu Ausführungen machen?

Herr Prof. Dr. Günther (DGP):

Wollen wir das jetzt behandeln oder unter Punkt 3?

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Sie sollten Fragen gleich beantworten.

Herr Prof. Dr. Günther (DGP):

Okay. – Es ist richtig, dass man in der japanischen Studie primär einen etwas anderen Endpunkt gewählt hatte. Wie das so ist in der Entwicklung des Erkenntnisstandes – dazu werden wir nachher noch etwas sagen –, wandelt sich das Bild ob der Qualität von bestimmten Studienendpunkten permanent. Wir sind heute sicherlich sehr viel schlauer, als wir es noch vor fünf, sechs Jahren waren. Die Kollegen haben sich in Kenntnis publizierter Daten dazu entschlossen, diesen Endpunkt bei Fortlaufen der Studie zu ändern. Natürlich bedeutet das formal eine gewisse Einschränkung, die man akzeptieren muss. Das mindert aber nach Ansicht der DGP in Verbindung mit den anderen zugrunde liegenden Daten nicht den Wert der erhobenen Daten; denn der Wechsel ist unter Verblindung erfolgt.

Wenn ich das noch adressieren darf: Es ist die Meinung der DGP, dass die forcierte Vitalkapazität einer der wichtigsten, wenn nicht der wichtigste Surrogatparameter für das Überleben bei IPF ist und direkte Implikationen für das Überleben der Patienten sowie direkte Implikationen für die Belastbarkeit der Patienten im täglichen Leben hat; aber darauf kommen wir ja nachher noch zu sprechen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Leyck Dieken.

Herr Dr. Leyck Dieken (InterMune Deutschland):

Ich würde in Kürze auch Herrn Müller antworten wollen und vielleicht Frau Wieselers Bemerkung noch einmal klarstellen.

Ich sehe das ähnlich, Herr Müller. Wir kommen hier gerade zum Kristallisationspunkt, nämlich zur Tatsache: Es gibt nur eine zugelassene und – lassen Sie mich das wiederholen – nur eine zweckmäßige Therapie. Vor diesem Hintergrund sei angemerkt, dass InterMune im Bewertungsverfahren angegeben hat, dass der Umsatz unter 50 Millionen Euro liegt. Wir haben uns ausführlich damit beschäftigt, wie umfangreich wir vorgehen sollen. Zu unserer größten Verblüffung hat man die klaren Regelungen, die wir hier schon ausgeführt haben – medizinische, juristische, arzneimittelrechtliche Gründe –, so nicht berücksichtigt. Wir glauben nicht, dass das

IQWiG die Freiheit hat, eine Therapie als wissenschaftlichen Inhalt zu wählen, die der G-BA am Ende nicht evidenzbasiert Patienten empfehlen kann. Es gibt keine Evidenzen, sie widerspricht den Leitlinien, sie hat keine Zulassung, sie ist nicht zweckmäßig. An all diesen Kriterien sollte sich der G-BA doch weiterhin orientieren.

Mir ist bewusst, dass wir das erste Verfahren haben, bei dem es diesen Kulminationspunkt gibt. Daher schlage ich vor, dass sich der G-BA sehr stark am EPAR-Bericht der EMA-Zulassung orientiert; denn die EMA hat den therapeutischen Horizont abgesteckt. Wir haben ihn – das sei an dieser Stelle bemerkt, Herr Müller – in unserem Dossier ebenfalls abgesteckt. Wir haben in unserem Dossier ausführlich beleuchtet, warum es nicht gewissenhaft sein kann, diese anderen Therapeutika überhaupt ins Feld zu führen – ebenso wie die EMA. Das wurde im IQWiG-Bericht nicht so dargestellt. Insofern bietet der EPAR-Bericht da, wie ich glaube, eine gute Orientierung.

Frau Wieseler sei darauf hingewiesen, dass in der Taniguchi-Studie dieselben Möglichkeiten bestanden. Das IQWiG hat diese SP3-Studie dennoch ausgeschlossen.

Ich betone noch einmal: Besagte Behandlung ist eine Ultima-Ratio-Therapie gewesen, die keineswegs dem Mild-to-moderate-IPF-Patienten angeboten werden sollte. Wir wollen ja gerade – ich wiederhole – das Ausmaß des Zusatznutzens definieren. – Herzlichen Dank.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Kaesbach.

Herr Kaesbach:

Ich muss für mich noch einmal klarstellen: Wenn ich all Ihre Ausführungen richtig verstanden habe, werden Patienten im Mild-to-moderate-Stadium der idiopathischen Lungenfibrose am besten behandelt, wenn ihnen nichts gegeben wird. Ist das richtig?

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Günther und Herr Behr nicken. Sagen Sie es bitte auch laut, damit es protokolliert werden kann.

Herr Prof. Dr. Behr (DGP):

Nach Evidenzkriterien ist das so.

(Herr Dr. Leyck Dieken (InterMune Deutschland): Nach Zulassungskriterien auch!)

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Danke. – Frau Faber.

Frau Dr. Faber:

Nach Evidenzkriterien könnte ich mir das vielleicht noch vorstellen. Aber in Ergänzung zur Frage von

Herrn Kaesbach möchte ich Sie fragen: Wie würden Sie das im Hinblick auf die klinische Praxis beantworten?

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Professor Behr.

Herr Prof. Dr. Behr (DGP):

Zur Frage der klinischen Praxis: Es ist so, dass ein klar umschriebener Patient mit gesicherter Diagnose einer idiopathischen Lungenfibrose tatsächlich keiner anderen Therapie zugeführt werden sollte. Hundertprozentig gebrochen ist der Stab über das hochdosierte N-Acetylcystein noch nicht; da gibt es noch eine Therapie, die umstritten ist und momentan auch geprüft wird. Dazu kann man im Augenblick aber noch nichts sagen. Manche Ärzte – ich auch – geben das Patienten in einzelnen Fällen; aber das ist bisher nicht ausreichend evidenzbasiert.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Frau Steiner.

Frau Dr. Steiner:

Ich hätte eine Nachfrage an Herrn Leyck Dieken. Das Committee for Orphan Medicinal Products, COMP, kommt in einer „Recommendation for maintenance of orphan designation at the time of marketing authorisation“ zu der Einschätzung, dass es eine symptomatische Therapie gibt und diese auch eingesetzt wird; Kortikosteroide und immunsuppressive Therapie werden explizit genannt. Wie lässt sich das aus Ihrer Sicht mit der Auffassung der Zulassungsbehörde in Einklang bringen?

Herr Dr. Leyck Dieken (InterMune Deutschland):

Eine solche Äußerung aus dem Umfeld der europäischen Beleuchtung der gesamten IPF-Therapie ist mir nicht bekannt. Dennoch glaube ich, mündet das letztlich in der Zulassung des Produktes Pirfenidon für die hier zu bewertende Indikation.

Meinen Vorschlag habe ich schon artikuliert: Ich glaube, dass der G-BA sich, wenn er eine Orientierung über die Wertigkeit des patientenrelevanten Nutzens von Pirfenidon gewinnen will, am EPAR der europäischen Zulassungsbehörde gut orientieren kann. Letztlich kommt der EPAR, wie Sie wissen, zu einer sehr positiven Bewertung für Pirfenidon.

Ich würde aber gerne, wenn ich darf, Herr Dr. Hess, Herrn Dr. Weber, dem Medizinischen Leiter von InterMune Europa, der diese Details besser kennt, ergänzend antworten lassen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Selbstverständlich. – Herr Weber.

Herr Dr. Weber (InterMune Deutschland):

Medizinischer Fortschritt findet jeden Tag statt. Wir haben hier sicherlich eine Gemengelage, in der sich die Erkenntnis, dass immunsuppressive Behandlung potenziell schädlich ist, erst sehr langsam durchsetzt. Das hat Herr Professor Behr sehr klar formuliert. Sie finden in Bezugnahme auf alte Leitlinien aus dem Jahr 2001 und aus Kortikoidstudien aus den 90er-Jahren immer noch Referenzen, denen zufolge IPF eine immunologische Erkrankung sei, die immunsuppressiv zu behandeln sei.

Es gibt jedoch außer der Therapie mit Pirfenidon weltweit keine einzige Studie, die je irgendeinen positiven Endpunkt gehabt hat. Es gibt keinerlei Evidenz, nirgendwo in der Welt, gegen Placebo. Es gibt keine einzige placebokontrollierte Studie.

Wir wehren uns dagegen, dass Sie sagen: „Der Patient verlangt danach“, „Das ist allgemein von Nutzen“, ohne dass es irgendeinen Hinweis darauf gibt. Wenn wir die Hinweise bilanzieren, dann doch eher auf der Schadenseite einer solchen Therapie.

Ich denke, dass der G-BA angesichts der Tatsache, dass die medizinische Entwicklung fortschreitet, nicht gut beraten ist, jetzt posthum Therapien der letzten 10 bis 20 Jahre als Standard zu definieren.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank, Herr Weber. – Frau Bickel.

Frau Bickel:

Angesichts dessen, dass Sie sagen, das sei nicht evidenzbasiert, sondern sogar schädlich, ist mir immer noch nicht klar, warum in den Studien PIPF-004 und -006 genau diese medikamentöse Begleitbehandlung vorgesehen war bzw. die Prüfarzte entscheiden konnten, so zu verfahren.

Herr Dr. Leyck Dieken (InterMune Deutschland):

Das liegt daran, dass noch ein Missverständnis hier im Raume ist. Ich will versuchen, es auszuräumen: Per Studienprotokoll ist in all diesen Studien inklusive der japanischen Studie, was dem IQWiG leider Gottes nicht so ganz über die Augen gefahren ist, diese Therapie nicht erlaubt. Sie ist in keinem der Studienprotokolle vorgesehen. Sie ist dann erlaubt, wenn der Patient in eine Exazerbation oder in eine Ultima-Ratio-Situation kommt. Damit soll ein Handeln des Arztes vor dem im Jahr 2006 definierten Erfahrungshorizont ermöglicht werden. Diese Behandlungen sind auch als Protokollviolation entsprechend dokumentiert worden. Sie sind also keineswegs Inhalt der Studien. Sie stellen auch kein per Statistical Analysis Plan für Studien vorgesehenes Verfahren dar.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Professor Behr.

Herr Prof. Dr. Behr (DGP):

Ich möchte zwei Punkte ansprechen: Zum einen ist die Entwicklung der Therapie im Fluss. Wenn man die Empfehlungen von 2000 und 2011 vergleicht, dann sieht man, dass bezüglich der Therapie ein Paradigmenwechsel stattgefunden hat. Zum anderen ist es in der ärztlichen Tätigkeit verankert, bestimmte Therapien durchzuführen. An einer Studie, in der all diese Möglichkeiten komplett ausgeschlossen wären bzw. gar nicht mehr erwähnt würden, würden keine Patienten teilnehmen. Die Patienten wollen natürlich wissen, was mit ihnen passiert, wenn die Behandlung nicht anschlägt oder sie in der Placebo-Gruppe sind. Hier muss man irgendetwas anbieten.

Es hat ganz praktische Gründe, dass man zum damaligen Zeitpunkt, also 2005, 2006, als dieses Protokoll geschrieben wurde, auf noch in der Diskussion stehende Therapien zurückgegriffen hat. Ich denke, wir haben das Problem, dass wir momentan einen Wechsel erleben und uns noch mit alten Therapien herumschlagen müssen. Die neuen Daten zeigen eben in eine andere Richtung.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Jetzt noch Frau Eckhardt. Danach sollten wir diesen Punkt abschließen. Ich glaube, dass wir das, was wir durch Befragungen herausbekommen können, herausgefunden haben und auf dieser Basis auch abschließend bewerten können. – Frau Eckhardt.

Frau Eckhardt:

Ich bin Vertreterin der Deutschen Krankenhausgesellschaft und möchte das für mich noch einmal klargestellt haben: Wenn wir jetzt Ihrer Argumentation folgen, dann ist Pirfenidon für Therapien wie Dekompensation und andere, die in Ausnahmesituationen angewandt werden, nicht zugelassen, und wir sollten diese deshalb nicht betrachten. Als Best Supportive Care würde dann, wenn man dem so folgt, nur übrig bleiben, dass man Patienten in dem Indikationsgebiet, in dem Pirfenidon zugelassen ist, klinisch gar keine symptomatische Therapie anbietet. Es ist also gar nicht erforderlich, den Patienten während dieser Zeit eine Sauerstoffgabe oder Ähnliches optional anzubieten. Oder wie stellt sich das dar?

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Sie sehen, es widerstrebt, anzunehmen, dass ein Arzt nichts tut.

(Heiterkeit)

Herr Professor Behr.

Herr Prof. Dr. Behr (DGP):

Es gibt ja für die Anwendung der Langzeitsauerstofftherapie Indikationen; dazu gibt es auch eine Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumolo-

gie. Danach wird gehandelt. Das heißt, ein Patient, egal mit welcher Grunderkrankung, wird dann mit Sauerstoff behandelt, wenn er eine Hypoxämie hat. Auch eine antitussive Behandlung zum Beispiel mit Codein-Präparaten ist natürlich adäquat und kann durchgeführt werden. Auch eine Rehabilitation, eine pneumologische Übungsbehandlung, eine physikalische Therapie wird in den Leitlinien durchaus als probate Maßnahme empfohlen und wird auch durchgeführt. Es gibt solche Maßnahmen, die aber eben nicht den Grundprozess adressieren.

Herr Müller:

Genau das ist doch der Sinn, dass wir als Bundesausschuss sagen, was der Ausgangspunkt für die Bewertung von Pirfenidon ist. Das neue Produkt steht jetzt auf dem Prüfstand. Das Delta sollen Sie zeigen. Wir prüfen nach der Verfahrensordnung das Ausmaß des Zusatznutzens.

Den Aussagen des Klinikers entnehme ich: Es gibt offenbar eine symptomatisch-supportive Behandlung. Nichts anderes hat der Bundesausschuss hier gefordert, als darzustellen, welche Therapie den Patienten angeboten wird. Das Delta, das Sie jetzt hereinbringen und uns belegen sollen, ist Gegenstand des Verfahrens.

Herr Prof. Dr. Günther (DGP):

Das Problem rekrutiert aber aus dem Umstand, dass Kortikosteroide und Immunsuppressiva in der Vergangenheit unter dem Primat gegeben worden sind, dass sie auf den natürlichen Verlauf der Erkrankung Einfluss nehmen. Damit konkurrieren sie natürlich mit einem anderen Investigational Product, was unter dieser Fragestellung geprüft wird. Es ist nach unserer Ansicht und auch nach Meinung der DGP letztendlich irreführend, wenn man eine nicht etablierte Therapie – noch einmal: Steroide sind weder allein noch in Kombination auf dem Evidenz-Base-Level als etabliert anzusehen – als Grundlage für einen Vergleich mit Pirfenidon nimmt. Das kann nicht sein, wenn wir über Supportive Care, wenn wir über symptomatische Therapieprinzipien reden.

Natürlich bekommt der Patient Sauerstoff, wenn er hypoxämisch ist. Ich denke, das wird keiner der involvierten Ärzte infrage stellen. Natürlich bekommt er Codein, um zu versuchen, seinen Husten zu beeinflussen. Aber das bekommen alle Patienten durch die Bank weg. Das hat letztlich überhaupt keinen Einfluss auf den Verlauf der Erkrankung. Das hat bestenfalls einen Einfluss auf das Beschwerdebild des Patienten bzw. seine Möglichkeit, mit den Symptomen der Erkrankung zu leben. Aber es hat keinesfalls einen Einfluss darauf, wie sich diese Erkrankung entwickelt.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Ich glaube, der Sachverhalt ist jetzt hinreichend klar dargestellt. Bei der Bewertung müssen wir das dann natürlich noch einmal nachvollziehen. Deswegen sollten wir schauen, dass wir weiterkommen.

Ich habe jetzt noch Frau Beckmann auf der Liste.

Frau Beckmann:

Folgende Frage, um das für mich klar zu bekommen: Wie würden Sie denn unter den heutigen Bedingungen eine Studie anlegen? Ich entnehme Ihren Äußerungen, dass Studien gemäß den heutigen Kriterien, gemäß der heutigen Evidenz nicht mehr so wie früher angelegt würden. Wäre das dann Pirfenidon gegen Nichtbehandlung?

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Professor Behr.

Herr Prof. Dr. Behr (DGP):

Es war doch Pirfenidon gegen Nichtbehandlung.

(Frau Beckmann: Sie haben doch symptomatisch etwas Komplementäres gehabt!)

Die immunsuppressive Therapie war nur in Ausnahmefällen erlaubt und vorgesehen für Patienten, deren Zustand sich verschlechtert und die einer weiteren Betreuung in irgendeiner Form bedurften.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Jetzt noch einmal Herr Weber.

Herr Dr. Weber (InterMune Deutschland):

Es ist ein schwieriges Thema. IPF ist eine schwierige, komplexe Erkrankung, Frau Eckhardt. Symptome, die als Begleitumstand der Behandlung auftreten wie Husten, wie Hypoxämie, sind ja nicht die Grunderkrankung. Das ist eine andere Indikation. Die Indikation ist nicht für Husten, sie ist nicht für Hypoxämie. Wenn jemand einen Herzinfarkt oder ein anderes pulmonologisches Symptom im Rahmen einer Erkrankung hat, dann wird das natürlich behandelt. Das hat aber nichts mit Best Supportive Care hinsichtlich der Erkrankung an sich zu tun, weil diese Symptome aus ganz unterschiedlichen Gründen auftreten. Husten zum Beispiel ist ein unspezifisches Symptom. Das tritt bei einigen Patienten auf, bei anderen nicht. Aber es ist nicht die Indikation für das Produkt. Wenn Sie eine zweckmäßige Vergleichstherapie benutzen, dann müssen Sie die nehmen, die für die Behandlung der IPF zugelassen ist.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank. Das ist die Frage, die zu entscheiden ist. Sie ist relativ klar dargestellt. Ich glaube, dass wir da keine weitere Aufklärung brauchen.

Herr Dr. Leyck Dieken (InterMune Deutschland):

Ich möchte noch kurz etwas zu dem von Herrn Müller angesprochenen Delta sagen. Ich sage es einmal überspitzt: Im IQWiG-Bericht sind keineswegs nur diese zwei, Prednisone und Oxygen, angeboten worden, sondern alles, was wir vorhin geschildert haben, ein großer Strauß von Angeboten inklusive der erwähnten Triple-Therapie. Es gehört also zur Definition des IQWiG-Berichtes – das will ich in diesem Raum noch einmal deutlich sagen –, dass die Triple-Therapie, die mit höherer Mortalität verbunden ist, wie im März im *New England Journal of Medicine* publiziert wird, als Vergleichstherapie herangezogen wird. Ich nehme gerne das entsprechende Delta entgegen, wenn Sie es mit mir besprechen wollen.

Ich sehe es genauso wie Herr Hess; wir haben es in diesem Raum zum ersten Mal mit einem puren Orphan Drug zu tun. Purer werden Sie es in den nächsten Monaten wahrscheinlich kaum finden. Es gibt viele Indikationen – das ist uns bewusst –, für die es mehrere Orphan Drugs und etablierte, evidenzbasierte Therapien gibt. Das ist hier nicht der Fall. Es gibt hierfür keine evidenzbasierte Alternativtherapie; es gibt hierfür kein anderes zugelassenes Präparat. Dieser puristische Fall wird selten vorkommen. Er macht es notwendig, dass man leider Gottes bei der Vergleichstherapie sehr, sehr wenig Bewegungsspielraum hat.

Unser Angebot zur Orientierung ist weiterhin das europäische Zulassungsverfahren. In diesem Zusammenhang sei einmal bemerkt: Das IQWiG stellt sich immer so dar, als wären sie die einzigen, die patientenrelevanten Nutzen ausleuchten, während Zulassungsbehörden nur über Wirksamkeit entscheiden würden. Das mag in einem großen Therapiegebälk gelegentlich der Fall sein, aber in diesem Fall ist das definitiv nicht so; denn die EMA hat sehr klar das ganze Therapiegut ausgeleuchtet und bietet Ihnen mit ihrer Analyse auch Entsprechendes an. – Danke vielmals.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Ich enthalte mich jetzt einer Äußerung dazu, was das IQWiG angeht. Das müsste man zurückweisen. – Frau Wieseler hat sich gemeldet, vielleicht, um das klarzustellen.

Frau Dr. Wieseler:

Nur zu einem Punkt, damit kein falscher Eindruck entsteht: Wir fordern in der Definition mitnichten die Triple-Therapie für die Patienten. Das ist einfach nicht richtig.

Sich hier zu den anderen Dingen zu äußern, würde, glaube ich, zu weit führen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Kaesbach.

Herr Kaesbach:

Nur noch einmal zur Klarstellung, Herr Leyck Dieken. Möglicherweise ist Ihnen entgangen, dass wir, im Gegensatz zu Europa, in Deutschland keine Nutzenbewertung machen, sondern eine Zusatznutzenbewertung. Deswegen unterscheiden wir uns schon vom Vorgehen der EMA. Deshalb ist der EPAR nicht das allein ausschlaggebende Kriterium.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Throm.

Herr Dr. Throm (vfa):

Herr Kaesbach, wir haben hier eine Sondersituation. Es handelt sich um ein Orphan Drug. Der Orphan-Status wird nur für solche Arzneimittel erteilt, die bei einer schweren Erkrankung, für die es keine zufriedenstellende Therapie gibt, eingesetzt werden. Von daher wird ein Zusatznutzen bei Orphan Drugs schon im Zulassungsverfahren geprüft. Der Grund dafür, warum der Gesetzgeber im AMNOG den Orphans automatisch einen Zusatznutzen zugestanden hat, war, weil dieser im Zulassungsverfahren schon belegt ist. Das ist europäische Arzneimittelgesetzgebung.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank. Auch das sollten wir jetzt nicht weiter diskutieren, sondern hinterher bewerten.

Ich komme zu Punkt 3:

- Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
- insb. Beurteilung von Endpunkten und unerwünschten Ereignissen

Dieser Punkt wurde schon andiskutiert – Professor Behr hatte schon darauf hingewiesen –, ist aber noch nicht ausdiskutiert. Es geht zum Beispiel um die Endpunkte und um die Frage, ob man die unerwünschten Ereignisse, also das Schadenspotenzial, dagegenrechnen kann. Diese Fragen müssten wir jetzt in der dritten Runde besprechen.

Ich gebe wieder Herrn Leyck Dieken als Erstem das Wort.

Herr Dr. Leyck Dieken (InterMune Deutschland):

Das wird der letzte längere Punkt sein. Bei den Punkten 4 und 5 – ich habe schon darauf hingewiesen – werden wir etwas Zeit gewinnen.

Wir haben zu Punkt 3 vier Punkte herausgearbeitet. Ich würde Herrn Dr. Weber bitten, diese zu referieren. – Danke vielmals.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Weber.

Herr Dr. Weber (InterMune Deutschland):

Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Lassen Sie mich in meinem kurzen Referat auf den patientenrelevanten Nutzen von Pirfenidon eingehen und zunächst einmal mit der Feststellung beginnen, dass wir drei Phase-III-Prüfungen durchgeführt haben, alle placebo-kontrolliert, randomisiert, alle mit Evidenzkriterien der Klasse 1 behaftet, und eine Metaanalyse von Cochrane, die unabhängig von uns durchgeführt wurde, vorgelegt haben. Ich werde zunächst auf die drei Wirksamkeitskriterien eingehen, nämlich die 6-Minuten-Gehstrecke, die Vitalkapazität und das progressionsfreie Überleben. Danach komme ich noch zum Schaden durch Nebenwirkungen.

Zuvor lassen Sie mich kurz über die Patienten sprechen, die ja im Zentrum unserer Aufmerksamkeit stehen. Wie sieht denn das Leben eines Patienten mit IPF aus? Der Patient leidet unter einer Verminderung der körperlichen Belastbarkeit. Der fortschreitende Verlust der Atemkapazität und eine stark verkürzte Lebenserwartung belasten den Patienten stark. Eine spürbare Linderung der Erkrankung durch Pirfenidon bedeutet für den Patienten, dass er die Aktivitäten des täglichen Lebens länger ausführen kann und dass der Aktionsradius länger erhalten bleibt. Der zunehmende Verlust des funktionellen Lungengewebes wird bei den Patienten unter Pirfenidon verlangsamt, woraus sich eine Verlängerung der Lebenserwartung begründet. Die Patienten haben also den Vorteil, dass das Fortschreiten der Erkrankung signifikant verzögert wird. Das möchte ich Ihnen anhand der drei genannten Wirksamkeitskriterien gerne erläutern.

Ich beginne mit der Erörterung des Endpunktes „6-Minuten-Gehstrecke“. Die 6-Minuten-Gehstrecke als validierter Endpunkt der Behandlung von IPF wurde vom IQWiG im Prinzip anerkannt. Der Unterschied beim mittleren Abfall der Gehstrecke zwischen Pirfenidon und Placebo in der Gesamtanalyse der vorliegenden Phase-III-Daten beträgt 24 m. Dieser Wert ist statistisch signifikant und klinisch relevant, weil er sich im Bereich des publizierten, klinisch relevanten Unterschiedes bewegt. Allein daraus ergibt sich schon ein Zusatznutzen. Dieser Zusatznutzen wurde vom IQWiG nicht berücksichtigt.

Das IQWiG hat sich in seiner Bewertung bei der 6-Minuten-Gehstrecke allein auf die Häufigkeit eines Abfalls von mehr als 50 m beschränkt. Dieser Wert von 50 m ist an sich richtig, wurde in einer Validierungspublikation zur Gehstrecke bei Patienten im Jahre 2010 publiziert. Er wurde aber validiert als ein Surrogat für den Endpunkt „Tod“ und nicht für den Endpunkt „Patientenmobilität“. Daraus ergibt sich ein zusätzlicher Nutzen für den Endpunkt „Tod“, der so in die Bewertung nicht eingegangen ist. Der Abfall von 50 m und mehr erhöht das Sterblichkeitsrisiko

der Patienten nämlich um bis zum Vierfachen im folgenden Jahr.

Zusätzlich nimmt das IQWiG einen Abschlag bei der Bewertung der Ergebnisse und des Zusatznutzens bei der 6-Minuten-Gehstrecke von dem Niveau „Beleg“ auf das Niveau „Hinweis“ vor, weil diese 50-Meter-Gehstrecke das Ergebnis einer Ad-hoc-Analyse sei und dieser Wert erst 2010 überhaupt ermittelt wurde. Wir haben jetzt in unserer Antwort zusätzlich die Verteilungshäufigkeit des Abfalls bei der 6-Minuten-Gehstrecke über das gesamte Messspektrum analysiert und können in dieser vorgelegten Analyse ein signifikantes Ergebnis über die gesamte Messstrecke – das heißt bei 50 m, bei 40 m und bei 30 m sowie bei 70 m – belegen. Damit ist belegt, dass das Ergebnis bei 50 m nicht zufällig ist und ein Abschlag bei der Ergebnissicherheit sicherlich nicht gerechtfertigt ist. Es handelt sich bei den 50 m also nicht um ein zufälliges Ergebnis.

Zu den Daten: Unter Placebo zeigt fast die Hälfte der Patienten einen Abfall von 50 m Gehstrecke in den Studien, während es unter Pirfenidon nur ein Drittel sind. Das Ergebnis ist signifikant für jede der einzelnen Phase-III-Studien. Die Ergebnisse dieser Ad-hoc-Analyse sind in der Fachinformation detailliert aufgeführt und zulassungskonform. Somit ist der Zusatznutzen zulassungskonform belegt. Insgesamt ergibt sich aus den Ergebnissen der Gehstrecke also ein beträchtlicher Zusatznutzen von sehr hoher Wahrscheinlichkeit, einerseits durch die Verbesserung der Patientenmobilität und andererseits durch die positive Beeinflussung des Endpunktes „Tod“ als ein Surrogat, der validiert ist. So viel zur 6-Minuten-Gehstrecke.

Ich werde jetzt zur Erörterung der Patientenrelevanz des Endpunktes „Vitalkapazität“ kommen. Die Vitalkapazität ist ein international anerkannter Endpunkt und wird von allen Zulassungsbehörden als ein solcher anerkannt. Alle heute laufenden Phase-III-Prüfungen in der Indikation IPF haben die Vitalkapazität als primären Endpunkt. Die Vitalkapazität ist in der Bewertung des IQWiG zum Nutzen von Pirfenidon überhaupt nicht eingegangen, weil das IQWiG diesen Endpunkt nicht für patientenrelevant hält. Die Ergebnisse der Vitalkapazitätsmessung der Lunge sind in der Fachinformation jedoch ausführlich dargestellt und somit zunächst einmal zulassungskonform.

Lassen Sie mich ein kurzes Beispiel in die Diskussion einführen, um zu verdeutlichen, was Vitalkapazität bedeutet: Stellen Sie sich die gesunde Lunge als ein frisches Weißbrot vor, das offenporig ist, viel Luft enthält und elastisch ist. Durch zunehmende Fibrosierung wird dieses Weißbrot in ein Schwarzbrot umgewandelt, das fest und unelastisch ist und keine Luft aufnehmen kann.

(Heiterkeit bei einigen Mitgliedern des G-BA
– Frau Teupen: Das ist nicht zum Lachen!)

– Das ist in der Tat nicht lustig. – Wenn Sie die entsprechenden Bilder der Lunge gesehen haben, wissen Sie: Der Unterschied zwischen einer Lunge, die atmen kann, die Luft ein- und ausführen kann, und einer Lunge, die fibrosiert und erstarrt ist, wo kaum Luft hineinpasst, ist dramatisch. Wir haben leider keine Projektionsmöglichkeit; sonst könnten wir Ihnen ein Foto dieser Lunge zeigen, die aussieht wie ein Schwarzbrot.

(Herr Dr. Hess (Vorsitzender): Wir glauben Ihnen das!)

Die Luftaufnahmefähigkeit der Lunge wird als Vitalkapazität bezeichnet; sie lässt sich durch ein einfaches Messverfahren, die Spirometrie, zuverlässig bestimmen.

Was ist nun der Zusatznutzen, wenn man die Vitalkapazität des Patienten länger aufrechterhält, die Lunge also länger in einem funktionsmäßigen Zustand erhält? Hierzu haben wir eine neue Validierungsstudie beigelegt, die im Herbst 2011 publiziert wurde. Das fällt übrigens nicht vom Himmel; denn es gibt jede Menge früherer Validierungsstudien, die die Fachgesellschaft sicherlich besser kennt und ausführen kann. Diese neue Validierungsstudie ist prospektiv an Patienten mit IPF durchgeführt worden. In dieser Arbeit wird bestätigt, dass ein Abfall der Vitalkapazität um 10 Prozent oder mehr das Sterblichkeitsrisiko im folgenden Jahr deutlich erhöht, nämlich um das Vierfache. Demzufolge ist ein Abfall der Vitalkapazität um mehr als 10 Prozent als ein Surrogatparameter-Endpunkt für den Endpunkt „Tod“ zu werten. Diese Bewertung ist nicht in die Nutzenbewertung eingeflossen. Ich halte das jedoch für einen ausgesprochen hohen Zusatznutzen.

Ein Abfall von mehr als 10 Prozent der Vitalkapazität wurde prospektiv als Endpunkt in den Studien definiert. Der Unterschied zwischen Placebo und Pirfenidon ist statistisch hochsignifikant und klinisch relevant. In der Placebo-Gruppe zeigte knapp ein Drittel der Patienten einen solchen kritischen Abfall, während es in der Pirfenidon-Gruppe nur ein Fünftel war; in Zahlen: 31 gegen 21 Prozent, eine Risikoreduktion um 30 Prozent. Diese Ergebnisse sind in der Fachinformation ausführlich tabellarisch dargestellt. Damit ist die Vitalkapazität ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen mit einer hohen Wahrscheinlichkeit.

Ich komme jetzt zu dem Endpunkt „progressionsfreies Überleben“. InterMune hat die Publikation der unabhängigen Cochrane Collaboration eingereicht. Die Cochrane Collaboration hat eine eigene Metaanalyse zum progressionsfreien Überleben bei IPF durchgeführt und eine signifikante Wirksamkeit von Pirfenidon im Vergleich zu Placebo festgestellt. Das

Risiko, entweder einen Abfall von mehr als 10 Prozent der Vitalkapazität oder das Ereignis Tod zu erleiden, wird dieser Publikation zufolge durch Pirfenidon um 30 Prozent gesenkt.

Dem Argument des IQWiG, dass dieser zusammengesetzte Endpunkt nicht validiert ist, kann nicht zugestimmt werden. Ich würde sagen: Die Validierung des 10-prozentigen Abfalls der Vitalkapazität für den Endpunkt „Tod“ ist hinreichend, ausreichend und angesichts der neuesten Publikation unstrittig. Der Endpunkt „progressionsfreies Überleben“ belegt einen beträchtlichen Nutzen mit einer sehr hohen Wahrscheinlichkeit. Das Verzerrungspotenzial ist extrem niedrig, da es sich hier um eine unabhängige, evidenzbasierte Auswertung handelt.

Lassen Sie mich noch über die Bereiche Nebenwirkungen und Schaden sprechen, zunächst über den Endpunkt „Behandlungsabbrüche“. Das IQWiG berichtet in der Nutzenbewertung, dass in den Studien signifikant mehr Behandlungsabbrüche wegen Nebenwirkungen bei Pirfenidon vorlagen als bei Placebo, und leitet daraus einen Schaden für die Patienten ab, die Pirfenidon erhalten. Diese Darstellung ist jedoch unvollständig. Die Anzahl der Behandlungsabbrüche wegen des Endpunktes „Tod“ – hier sind alle Todesursachen einbezogen – ist in der Placebo-Gruppe nämlich signifikant häufiger, exakt 5 Patienten gegenüber 20 Patienten; ein p-Wert von 0,009. Für den Parameter „Behandlungsabbruch“ entsteht somit ein größerer Schaden für die Placebo-Gruppe, weil das Ereignis Tod schwerer wiegt als das Ereignis Nebenwirkungen und der Tod nicht reversibel ist. Die Nebenwirkungen von Pirfenidon sind hingegen in der Regel reversibel. Der Schaden unter Behandlungsabbruch ist somit größer für Placebo-Patienten.

Zum Abschluss möchte ich noch über die schwerste Nebenwirkung während der Behandlung reden, nämlich das Ereignis Tod. In der Placebo-Gruppe verstarben während der Behandlung signifikant mehr Patienten an der Grunderkrankung IPF als unter Pirfenidon. Das bedeutet einen erheblichen Schaden für Patienten, die das Placebo erhalten. Das Ereignis „Tod durch IPF“ wurde von InterMune prospektiv geplant und von den Prüfarzten doppelblind als ein wichtiges Sicherheitskriterium in dieser Studie beurteilt.

Das IQWiG hat den Schaden „Tod durch Grunderkrankung“ während der Behandlung nicht in die Beurteilung einbezogen und sich auf unerwünschte Ereignisse wie gastrointestinale Nebenwirkungen und Nebenwirkungen auf Haut, Unterhaut oder Gewebe beschränkt. Diese Nebenwirkungen sind überwiegend leicht bis mittelgradig schwer und nahezu alle vollständig reversibel. Bei der Abwägung der Schwere und der Häufigkeit der Nebenwirkungen entsteht dem Patienten zusammengefasst si-

cherlich mehr Schaden durch Tod wegen der Grunderkrankung als durch Nebenwirkungen, die die Haut und den Magen-Darm-Trakt betreffen.

Selbst bei einer isolierten Betrachtung der Nebenwirkungen von Pirfenidon und unter Berücksichtigung der Schwere der IPF ist die Verträglichkeit von Pirfenidon insgesamt als gut zu beurteilen, insbesondere weil keine schweren Nebenwirkungen auftreten. Auch das ist zulassungskonform und kann im EPAR nachgelesen werden; es ist dort so festgestellt.

Insgesamt sehen wir den Nutzen von Pirfenidon für drei Endpunkte belegt: für die Gehstrecke, für die Vitalkapazität und für das progressionsfreie Überleben. Bei der Schadenbetrachtung stehen Nachteile beim Placebo für das Ereignis Tod reversiblen gastrointestinalen Nebenwirkungen auf Haut und Unterhaut gegenüber, also ebenfalls eher ein Schaden für Placebo-Patienten.

Es handelt sich bei Pirfenidon also um ein sehr wirksames Arzneimittel mit einem belegten beträchtlichen Zusatznutzen. – Vielen Dank.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank, Herr Weber. – Wer möchte das ergänzen? – Herr Professor Günther.

Herr Prof. Dr. Günther (DGP):

Die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie hat ein großes Interesse daran, dass in der heutigen Diskussion über die IPF hinsichtlich der Endpunktdebatte eine Entscheidung gefunden wird, die den Patienten gerecht wird und die es erlaubt, für dieses Patientenkollektiv auch in Zukunft unter vernünftigen Rahmenbedingungen Studien durchzuführen. Ich möchte Sie bitten, meine Ausführungen vor diesem Hintergrund zu betrachten. Ich darf ein bisschen ausholen, damit wir nüchtern beurteilen können, was vernünftige Parameter sind, die über die Schwere der Erkrankung und über den Verlauf der Erkrankung Auskunft geben.

Im Grunde genommen reden wir hier über eine Vernarbung – Fibrose heißt Vernarbung –: Das Organ Lunge wird sukzessive in ein Narbengewebe umgebaut. Dabei wird normales Lungengewebe langsam, peu à peu, durch ein fibrotisches Narbengewebe ersetzt. Das führt dazu, dass die Dehnbarkeit dieses Organs erheblich abnimmt. Nun muss sich die Lunge dehnen; wir atmen ja ein und aus. Diese sogenannte Compliance kann man messen. Das gestaltet sich im täglichen Leben allerdings eher schwierig, und das finden die Patienten auch belastend; deswegen macht man das nicht routinemäßig. Der Verlust der Dehnbarkeit wird widerspiegelt durch den Verlust von Luftvolumen, das wir ein- bzw. ausatmen können.

Der Parameter „forcierte Vitalkapazität“ ist nichts anderes als die Menge an Luft, die wir, nachdem wir komplett ausgeatmet haben, maximal einatmen können. Je vernarbter die Lunge ist, desto weniger Luft kann der Patient bei diesem Test einatmen. Die Patienten merken, wenn die Erkrankung voranschreitet, dass sie nicht mehr so weit einatmen können, wie sie es eigentlich kennen. Das nennt man auch Door-stop-Phänomen. Die Lunge bleibt auf dem Weg der Entfaltung quasi stehen. Die Patienten spüren das im täglichen Leben: Weil sie nicht mehr so tief einatmen können, müssen sie versuchen, durch eine schnellere Atmung auf das gleiche Atemminutenvolumen – die Menge an Luft, die sie pro Minute einatmen – zu kommen.

Dadurch und durch die verminderte Dehnbarkeit der Lunge bedingt muss der Patient aber auch sehr viel mehr Energie für das Atmen aufwenden. Wir schätzen, dass Patienten mit einer voll entwickelten Lungenfibrose am Tag zusätzlich 2.000 bis 2.500 kcal allein fürs Atmen investieren müssen – was dazu führt, dass viele Patienten am Ende ihrer Erkrankung in eine Kachexie kommen: Sie schaffen es nicht mehr, die Menge an Kalorien aufzunehmen, die nötig wäre, um das zu kompensieren.

Der Vernarbungsprozess hat eine zweite sehr wichtige Implikation: Durch die Vernarbung wird auch die Transitstrecke für den Sauerstoff vergrößert; das heißt, der Sauerstoff muss vom Inneren der Lungenbläschen bis in das Innere des Gefäßes eine weitere Strecke zurücklegen, um ins Blut zu gelangen. Dies hat einen Verlust der Gasaustauschfunktion zur Folge; damit verbunden ist am Anfang der Erkrankung unter Belastung, später aber auch in Ruhe ein deutlicher Abfall des Sauerstoffgehalts im Blut der Patienten. Das merken die Patienten an einer erheblichen Dyspnoe; das heißt, es kommt dazu, dass die Patienten ein Luftnotgefühl haben und dass sie erheblich weniger belastbar sind.

Nun kommen wir zurück zu der Diskussion über die Endpunkte. Sie wissen, dass die IPF eine seltene Erkrankung ist. Naturgemäß ist es bei seltenen Erkrankungen nicht ganz einfach, mortalitätsbasierte Studien durchzuführen, allein aufgrund der Zahl der Patienten, die man rekrutieren kann, im besonderen Fall der IPF auch aufgrund der Dauer, die eine solche Studie braucht. Da ist die Wahrscheinlichkeit, dass Patienten zwischendurch aus dem Studienkonzept herausfallen, nicht gering. Dann muss man berücksichtigen, wie man mit solchen Patienten umgeht, von denen Werte fehlen.

Ich möchte es so zusammenfassen: Es gibt eigentlich schon seit zehn Jahren zunehmend Hinweise, dass die forcierte Vitalkapazität, die den Verlust an Dehnbarkeit widerspiegelt, ein enorm zuverlässiger und das Ausmaß der Beeinträchtigung der Patienten wie auch das Schicksal der Patienten adäquat

widerspiegelnder Parameter ist. In der Vergangenheit sind viele Studien publiziert worden – die letzte, das ist eben schon erwähnt worden, mit über 1.000 Patienten mit idiopathischer pulmonaler Fibrose –, an denen man sehen kann, dass der prädiktive Stellenwert der Baseline-FVC, also der forcierten Vitalkapazität zu Beginn der Beobachtung, wie auch der longitudinale Verlauf dieses Parameters von erheblichem Einfluss auf das Überleben sind.

Wir wissen auch – das ist schon erwähnt worden –, dass die 6-Minuten-Gehstrecke als Parameter für die Belastbarkeit die Beeinträchtigung der körperlichen Leistungsfähigkeit der Patienten wie auch die Prognose der Patienten adäquat widerspiegelt.

Für diese beiden Parameter gibt es aufgrund der großangelegten Studien, in denen wirklich eine respektable Anzahl von Patienten untersucht worden ist, die Definition der Minimal Clinically Important Difference, also der Veränderungen über einen Zeitraum, die prognostisch relevant sind. Für die forcierte Vitalkapazität sind das Änderungen von 2 bis 5 Prozent gegenüber dem Ausgangswert. Einen solchen Range gibt es deswegen, weil man verschiedene Methoden wie ankerbasierte oder statistische Methoden anwenden kann.

Für die 6-Minuten-Gehstrecke kommt man auf einen Verlust zwischen 24 und 45 m. Wenn so ein Ereignis bei einem Patienten mit IPF eintritt, hat er bereits ein signifikant erhöhtes Risiko, in der nächsten Zeit an dieser Erkrankung zu versterben. Um das noch einmal klar zu sagen: Wenn die FVC um über 10 Prozent fällt, ist das Risiko, an der Erkrankung zu versterben, nicht vierfach erhöht – Entschuldigung, Herr Weber, wenn ich Sie da korrigiere –, sondern achtfach.

Der DGP ist es wichtig, dass Sie sich über die Bedeutung dieser Parameter im Klaren sind. Es ist Ansicht der DGP und auch der deutschen Leitlinienkonferenz, dass die forcierte Vitalkapazität den wahrscheinlich zuverlässigsten Parameter für die Entwicklung der Erkrankung und auch für den Ausgang der Erkrankung darstellt. Infolgedessen sollte man nach Ansicht der DGP und der deutschen Leitlinienkonferenz diesen Parameter berücksichtigen.

Die drei größeren klinischen Studien, die durchgeführt worden sind, belegen in der Summe, wie eben auch erwähnt worden ist, dass nicht nur der Abfall der FVC, sondern auch die kategoriale Veränderung der FVC, also nicht nur die relative Veränderung der 6-Minuten-Gehstrecke, sondern auch die kategoriale Veränderung der 6-Minuten-Gehstrecke, unter der Behandlung mit Pirfenidon signifikant beeinflussbar waren.

Wenn man die forcierte Vitalkapazität als Endparameter akzeptiert, ist nach Ansicht der DGP auch

das progressionsfreie Überleben, wie es in den Studien definiert worden ist, ein vernünftiger und valider Endpunkt. Auch hier muss man klar konstatieren, dass die Datenlage in der Summe dafür spricht, dass unter Behandlung mit Pirfenidon eine Beeinflussung des natürlichen Verlaufs der Erkrankung möglich ist.

Nota bene: Das ist – das muss man einmal ganz klar sagen – nicht der Behandlungserfolg, den wir uns als Ärzte wünschen würden; denn wir können die Erkrankung weder in der Summe noch über alle Patienten gemittelt anhalten. Würde man das aufsplitten – die Daten geben das im Moment noch nicht her –, sähe man wahrscheinlich, dass es Pirfenidon-Responder gibt, die deutlich günstiger ansprechen als Non-Responder.

In der Summe muss man sagen, dass eine Beeinflussung des Krankheitsbildes nach Aussage und Ansicht der DGP wie auch der deutschen Leitlinienkonferenz möglich ist, weshalb wir uns – Herr Behr hat es eben schon erwähnt – in der Abwägung im Dezember dazu entschlossen haben, eine schwache Empfehlung für den Einsatz von Pirfenidon bei moderater Evidenzlage zu geben. Eine schwache Empfehlung deswegen, weil – das wissen Sie – die Ergebnisse der beiden amerikanischen Studien nicht hundertprozentig konsistent sind. Es gibt auf der Ebene der Daten noch gewisse Fragezeichen, die wir im Rahmen zukünftig durchzuführender Studien in den Vereinigten Staaten sicherlich werden beantworten können. In der Summe spricht die Datenlage aber dafür, dass diese nach unserem Dafürhalten und auch aus der Patientensicht relevanten Endpunkte unter Behandlung mit Pirfenidon günstig beeinflusst werden.

Zu den Nebenwirkungen. Sie wissen, dass man, wenn man klinische Studien durchführt, nach Good Clinical Practice dazu angehalten wird, sehr viele Nebenwirkungen zu protokollieren. Nach meinen persönlichen Erfahrungen – wir behandeln ja mittlerweile doch einige Patienten mit dem Produkt –, erscheint mir die Häufigkeit des Auftretens gravierender Nebenwirkungen – darunter verstehe ich eine wirklich erhebliche Irritation der Haut und erhebliche gastrointestinale Nebenwirkungen, die nicht anderweitig beeinflussbar sind und zum Abbruch der Medikation führen – vergleichsweise moderat angesichts des meiner Ansicht nach vorhandenen Nutzens.

Wenn Sie mich nach meiner persönlichen Nutzen-Risiko-Bewertung fragten, würde ich sagen: Ich halte den Einsatz für vertretbar, zumal – auch das ist schon angeklungen – die Nebenwirkungen in der Tat vollständig reversibel sind. Das heißt, wenn ein Patient dieses Medikament nun wirklich nicht verträgt, erleidet er keinen dauerhaften Schaden. Man muss das Medikament nur absetzen, dann kommt

es zu einer kompletten Rückbildung der beschriebenen Nebenwirkungen. – Vielen Dank.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank, Herr Professor Günther. – Gibt es Fragen? – Frau Teupen.

Frau Teupen:

Vielen Dank für Ihre Ausführungen, auch für die eindrucksvollen Ausführungen zum Krankheitsbild. – Nach Ihren Ausführungen hätte ich erwartet, dass sich auch bei der Lebensqualität, die ja in den Studien PIPF 004 und PIPF 006 abgefragt wurde, Auswirkungen zeigen. Wie erklären Sie sich, dass es keine signifikanten Unterschiede gibt? Wäre das vielleicht anders gekommen, wenn Sie zum Beispiel den ADL hätten mitlaufen lassen? Sie haben ja gesagt: Dyspnoe müsste sich quasi konkret in patientenrelevanten Endpunkten darlegen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Wer möchte das beantworten? – Herr Professor Günther.

Herr Prof. Dr. Günther (DGP):

Man muss einschränkend sagen, dass die Fragebögen für die IPF nicht so gut untersucht sind wie zum Beispiel die Parameter „Vitalkapazität“ oder „6-Minuten-Gehtest“. Natürlich spielen bei der Bewertung der Lebensqualität viele Dinge eine Rolle. Ich denke, dass da Störgrößen in einer Größenordnung möglich sind, die wir bei diesem Erkrankungsbild noch nicht ganz überblicken. Konkret: Es ist wirklich ein Problem, dass die oft herangezogenen lungenerkrankungsspezifischen Fragebögen für die IPF nicht umfänglich und explizit validiert worden sind. Aber das irritiert mich jetzt nicht über die Maßen.

Es ist natürlich probat aus der ersten Sicht der Dinge, zu fragen: Wie ist das Patientenerleben? Aber ich bin mir nicht sicher, ob die entsprechenden Fragebögen das Patientenerleben adäquat widerspiegeln.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Weber.

Herr Dr. Weber (InterMune Deutschland):

Diese Frage ist sicherlich sehr berechtigt. Ergänzend zu dem, was Herr Professor Günther gesagt hat: Der St. George's Respiratory Questionnaire, einer der Health Status Questionnaires, ist für COPD validiert. Erst 2011, glaube ich, ist der SGRQ-I für IPF vorgeschlagen worden, der erste IPF-spezifische Health-Status-Fragebogen, den wir natürlich nicht berücksichtigen konnten. Und auch dieser ist sicherlich noch nicht vollständig für IPF-Erkrankungen validiert. Mit anderen Worten: Es gibt für IPF-Patienten keine validierten Health-Status- oder Quality-of-Life-Fragebögen.

Wenn Sie sich die Ergebnisse anschauen, werden Sie allerdings feststellen, dass die Werte für Lebensqualität, die wir mit verschiedenen Tools erhoben haben, trotzdem alle in die gleiche Richtung gehen, nämlich einen Vorteil für Pirfenidon zeigen. Die Fact Size ist ähnlich den anderen Parametern. Aber weil die Störgrößen und das Grundrauschen höher sind und die Studie nicht darauf gepowert ist, haben wir keinen p-Wert. Deshalb haben wir sie in der Nutzenbewertung auch nicht mit aufgeführt.

Die Gründe sind also zum einen, weil die Studien nicht darauf gepowert wurden, und zum anderen, weil sie nicht validiert sind. Wir wollten hier nicht mit nichtvalidierten Skalen argumentieren.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Frau Bickel fängt an.

Frau Bickel:

Wenn ich Sie richtig verstanden habe, gehen Sie aufgrund von Studien, die das darlegen, davon aus, dass die FVC validiert sei. Sie erwähnten eben noch einmal eine große Studie mit 1 000 Patienten. Habe ich Sie da richtig verstanden?

(Herr Dr. Weber nickt)

– Genau. – Das IQWiG erwähnt in der Nutzenbewertung Studien, die retrospektiv sind. Handelt es sich dabei um diese Studien, oder gibt es darüber hinaus noch weitere Studien, die Sie zur Validierung anführen?

Herr Dr. Weber (InterMune Deutschland):

Die Studie, die wir jetzt nachgereicht haben, ist an prospektiv gewonnenen Patientendaten entsprechend der Methodologie, die im Methoden-Paper des IQWiG formuliert wurde, ausgeführt worden. Es muss sich bei einer solchen Validierung um eine Arzneimittelprüfung in einem ähnlichen Patientenkollektiv handeln. Genau so ist das durchgeführt worden. Es handelt sich um ein korrelationsbasiertes Validierungsverfahren, das mit über 1 000 Patienten statistisch absolut adäquat ist. Es ist eine neue Publikation von prospektiv erhobenen Daten, die aber auch nur das bestätigt, was bisher schon bekannt war.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Frau Wieseler.

Frau Dr. Wieseler:

Ich habe noch eine Frage zu den IPF-bedingten Todesfällen als Sicherheitsparameter. Vielleicht können Sie noch einmal erklären, warum Sie einen Tod wegen der Grunderkrankung als Nebenwirkung der Behandlung betrachten möchten. Also: Warum ist der Tod wegen der Grunderkrankung ein Maß für die Nebenwirkung bzw. die unerwünschte Wirkung der Behandlung?

Herr Dr. Weber (InterMune Deutschland):

In den internationalen Richtlinien der International Conference on Harmonization ist klar festgelegt, wie Arzneimittelhersteller ihre Prüfungen durchzuführen haben und wie Nebenwirkungen zu erfassen sind. Sie müssen nämlich alle Nebenwirkungen während der Behandlung, die auch nur im Zusammenhang mit dieser Behandlung stehen könnten, erfassen.

Bei der Planung der Studie war es uns natürlich wichtig, zu untersuchen, ob ein Patient an der Verschlechterung der Grunderkrankung sterben kann oder nicht. Das ist eine typische Fragestellung zur Arzneimittelsicherheit und nichts Besonderes in Bezug auf Pirfenidon. Vielmehr wird jedes Arzneimittel daraufhin überprüft, ob es die Grunderkrankung eventuell verschlechtert oder nicht. Das ist gang und gäbe. Als Treatment-emergent, wie es im Englischen heißt, bzw. behandlungsbezogen wird gemäß des internationalen Standards normalerweise der Behandlungszeitraum plus einem Monat nach der letzten Dosis erfasst oder auch länger, falls im Einzelfall gute Gründe dafür sprechen. Insofern haben wir das wie alles andere auch mit ausgewertet. Demzufolge ergibt sich hier im umgekehrten Schluss ein Vorteil für das Produkt bzw. ein Nachteil für Placebo. Das heißt mit anderen Worten – das ist ja nicht überraschend –: Wenn Sie nichts tun, sterben mehr Patienten an der Grunderkrankung, als wenn Sie mit einer wirksamen Substanz behandeln. Nichts anderes ist die Aussage.

Die Verschlechterung der Grunderkrankung ist möglicherweise die wichtigste Nebenwirkung für den Patienten. Wir reden ja hier über einen Zusatznutzen. Der Patient kommt zum Arzt, weil er möchte, dass seine Erkrankung behandelt wird. Er möchte zumindest den Zusatznutzen haben, während der Behandlung nicht zu sterben. Ich denke, das ist ein wichtiger Zusatznutzen. Wenn man mit der Behandlung in Zusammenhang stehende unerwünschte Wirkungen betrachtet, muss man natürlich dies mit einbeziehen.

Ich will Ihnen nur ein Beispiel nennen – ich bin ja seit langem in der Pharmaindustrie –: Wenn wir den umgekehrten Fall hätten und wir mehr, auch nur numerisch mehr Todesfälle wegen der Grunderkrankung in unserer Therapiegruppe hätten, bräuchten wir hier gar nicht aufzutauchen – und das mit Recht. Allerdings muss im gegenteiligen Fall dieses Argument auch zugelassen werden, wenn es für den Nutzen des Arzneimittels spricht.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Frau Wieseler, wollen Sie noch einmal nachhaken?

Frau Dr. Wieseler:

Ja, weil mir das noch nicht ganz klar ist. – Ich kann Ihre Argumentation nachvollziehen, dass das Versterben wegen der Grunderkrankung ein potenzieller

Nutzenparameter ist. Wenn Sie im Vergleich zu Placebo einen Vorteil für Ihr Präparat sehen, wäre das für mich ein Nutzenparameter. Mich irritiert an Ihrer Ausführung allerdings, dass Sie das Versterben wegen der Grunderkrankung als Sicherheitsparameter und damit als Maß für die unerwünschten Wirkungen Ihrer Therapie bezeichnen. Ich habe überhaupt kein Problem damit, zu sagen: Das Versterben wegen der Grunderkrankung ist ein Nutzenparameter.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Noch einmal Herr Weber. Es geht jetzt aber mehr um die Frage der Zuordnung.

Herr Dr. Weber (InterMune Deutschland):

Wir machen hier eine arzneimittelsicherheitsspezifische Diskussion auf. Ich glaube, es ist absolut unstrittig, dass jede Arzneimittelstudie die Verschlechterung der Grunderkrankung als eine der Nebenwirkungen erfasst. Sie erfasst bei „Verschlechterung der Grunderkrankung“ in einer lebensbedrohenden Situation auch den Tod. Wenn wir das nicht gemacht hätten, hätten Sie uns hier berechtigterweise vorgehalten: Wenn sich die Grunderkrankung aber eher verschlechtert, würde das doch gegen die Wirkung Ihres Arzneimittels sprechen.

Die Verschlechterung der Grunderkrankung ist somit einer der Parameter, der in jeder Arzneimittelprüfung untersucht werden muss. Dieser tritt allerdings häufig nicht signifikant zum Vorteil des neu erforschten Arzneimittels auf; das ist eher ein Ausnahmefall. Aber hier haben wir nun einmal den Ausnahmefall. Und wir als Arzneimittelhersteller möchten, dass dieser Ausnahmefall auch Berücksichtigung findet, zumindest insoweit, dass der Bundesausschuss abwägt, welcher Zusatznutzen sich für den Patienten ergibt, nämlich reversible Haut- und gastrointestinale Nebenwirkungen zu erleiden oder wegen der Grunderkrankung zu versterben, was ja für den Patienten auch ein gewisser Sicherheitsaspekt ist, wenn er nicht behandelt wird.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Das wird sicherlich in die Nutzen-Risiko-Abwägung eingehen; ob beim Nutzen- oder beim Risikobegriff, ist aus meiner Sicht nicht so relevant. Wir brauchen uns jetzt nicht akademisch zu unterhalten, wohin das gehört.

Wir fahren jetzt in der Rednerliste fort. Herr Kaesbach.

Herr Kaesbach:

Sie haben gesagt, dass Sie das Surrogat FVC validiert haben und 10 Prozent Verlust an Vitalkapazität als das entscheidende Kriterium herausgestellt haben. Habe ich das richtig verstanden? – Wenn dem

so ist, würde ich gerne wissen, ob ich bei 10 Prozent Verlust, um in Ihrem Bild zu bleiben, noch bei Weißbrot oder schon bei Schwarzbrot bin und wie hoch der Verlust an Vitalkapazität für die Patienten ist, die gemäß Ihrem Zulassungsantrag „mild-to-moderate“ erkrankt sind. Auf diese Fragen hätte ich gerne eine Antwort.

Herr Dr. Weber (InterMune Deutschland):

Ich würde mir gerne diese Frage mit der DGP teilen, aber da Sie mich direkt angesprochen haben, will ich Ihnen zunächst Folgendes sagen: Im Durchschnitt kommen Patienten mit einer Vitalkapazität, die bei 75 Prozent liegt, in die Studie. 75 Prozent ist ein relativer Wert zu dem alters-, größen- und geschlechtsspezifischen Wert von 100 Prozent beim normalen Menschen. 75 Prozent bedeutet: Es gibt bereits eine Einschränkung von 25 Prozent. Die Einschlusskriterien der Studie waren, dass die Patienten noch mindestens 50 Prozent ihrer Vitalkapazität haben mussten. Wenn Sie bei dem Bild bleiben wollen: Die Hälfte der Lunge ist Schwarzbrot, die andere Hälfte Weißbrot, was eigentlich ganz treffend ist, weil IPF im unteren Teil und im äußeren Teil der Lunge beginnt und von dort aus nach oben und nach innen wächst. Man möge mich vonseiten der DGP korrigieren, wenn das nicht so zutrifft.

Die Patienten verlieren dann entweder kontinuierlich oder aber auch unvorhersagbar akut oft mehrere Prozent ihrer Vitalkapazität, zum Beispiel 10 oder 15 Prozent innerhalb von drei bis sechs Monaten. Wenn ein solcher Effekt eintritt, ist das ein Parameter dafür, dass der Patient eine sehr hohe Wahrscheinlichkeit hat, in den nächsten zwölf Monaten zu sterben. Das haben Untersuchungen weltweit unabhängig validiert.

Habe ich Ihre Frage damit beantwortet, oder habe ich noch etwas übersehen?

Herr Kaesbach:

Das Bild haben Sie richtig beschrieben; vielen Dank. Ich wollte noch wissen, wie „mild-to-moderate“ in Bezug auf Verlust an Vitalkapazität definiert ist.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Professor Günther oder Herr Professor Behr? – Sie können sich das aufteilen, aber bitte nacheinander und nicht beide gleichzeitig.

Herr Prof. Dr. Günther (DGP):

Mein Kollege wird noch etwas zu „mild bis moderat“ sagen. Ich will zunächst etwas zur FVC nachschieben. Ein Verlust von 10 Prozent FVC ist für den Patienten ein klinisch spürbares Ereignis. Er hustet mehr. Er spürt auch eine größere Beeinträchtigung in seinen täglichen Geschäften. Beispielsweise kommt er nicht mehr so gut die Treppe hoch, er muss zwischendurch öfter stehen bleiben. Es gibt

klare Studiendaten, die belegen, dass die Veränderung der FVC gekoppelt ist mit Parametern der körperlichen Aktivität, zum Beispiel dem 6-Minuten-Gehtest. Sie sehen im Grunde genommen einen synonymen Abfall bei der forcierten Vitalkapazität und beim 6-Minuten-Gehtest; somit wird letztendlich belegt, dass der Patient weniger gut körperlich belastbar ist, wie gesagt, oft auch gekoppelt mit mehr Husten. Der Patient nimmt das wahr. Das ist keine abstrakte, kryptische lungenfunktionelle Veränderung, sondern etwas, das den klinischen Verlauf adäquat widerspiegelt.

Herr Prof. Dr. Behr (DGP):

„Mild-to-moderate“ ist überhaupt nicht an den Abfall als solchen geknüpft, sondern an den Ausgangswert. Die Erkrankung ist nach den Ausgangswerten in der Lungenfunktion und dem körperlichen Leistungsspektrum, das dem Patienten noch zur Verfügung steht, als „mild bis moderat“ zu bezeichnen. Der Abfall als solcher kann ja im Einzelfall unterschiedlich sein. Wenn jemand heute zu mir in die Praxis kommt und ich bei ihm IPF diagnostiziere, weiß ich nicht, was für ein Patiententyp das ist: einer, der in einem halben Jahr 10 Prozent verliert, dann vielleicht schon sauerstoffpflichtig ist und irgendwann im Rollstuhl landen wird, oder einer, der die nächsten drei Jahre mit einem langsamen Abfall gut im Alltag zurecht kommen wird. Das kann ich nicht vorhersagen. Deshalb kann man diese Progression auch nicht als Maß für mild oder moderat heranziehen.

Ich möchte noch ergänzen, dass ein Abfall um 10 Prozent eben schon ein klinisch relevanter Punkt ist. In der Studie, die erst vor kurzem publiziert wurde, liegt die minimal bedeutsame klinische Änderung bereits bei 2 bis 6 Prozent innerhalb von 24 Wochen. Das heißt: Die Progression der Erkrankung ist sehr relevant für den Patienten. Wenn man die aufhalten kann, dann wirkt sich das nach aller Logik natürlich aus.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Danke. – Frau Haas.

Frau Dr. Haas:

Anschließend an die schönen pathophysiologischen Ausführungen, die Sie gemacht haben, habe ich noch eine Frage: Es hat mich beim Lesen der Unterlagen gewundert, dass Sie sich, ausgehend von dem Gedanken, dass die Transitstrecke über die Vergrößerung des Residualvolumens ein entscheidender pathophysiologischer Mechanismus ist, nicht für die DLco als Surrogatparameter zur Verlaufskontrolle entschieden haben. Das wäre aus meiner Sicht viel logischer gewesen, weil Sie hier keine koinzidenten Dinge wie bei der forcierten Vitalkapazität hätten berücksichtigen müssen, wie gleichzeitig bestehender Nikotinabusus oder andere obstruie-

rende Begleitfaktoren. Die DLco wäre aus meiner Sicht ein noch viel besserer Parameter gewesen; damit hätten sich die Ergebnisse vielleicht sogar noch verbessert. Warum haben Sie sich nicht auf diesen Parameter konzentriert und ihn validiert, sondern sich für die forcierte Vitalkapazität entschieden?

Herr Dr. Weber (InterMune Deutschland):

Das ist sehr leicht zu beantworten. Die Diffusionskapazität zu messen ist sehr komplex. Es gibt eine sehr viel größere Variabilität von Messung zu Messung, und sie ist deshalb in Studien als Endpunkt weniger gut geeignet. Die Vitalkapazität ist sehr viel akkurater messbar.

Es stimmt auch nicht, dass die Diffusion von weniger Faktoren abhängig ist. Zigarettenrauch zum Beispiel beeinflusst die Diffusion direkt über die Kohlenmonoxid-Hämoglobinbindung. Es ist auch nicht richtig, dass die Zunahme des Residualvolumens hier in irgendeiner Weise eine Rolle spielt. Das ist beim Emphysem so. Aber bei der Lungenfibrose nimmt das Residualvolumen durch Schrumpfung und Vernarbung ab.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Müller.

Herr Müller:

Ich komme noch einmal auf den Endpunkt „Gehstrecke“ zurück. Sie haben ausgeführt, dass 50 m die minimale klinische Differenz sind. Das ist in Ihrem Dossier auch so abgebildet. In dem Dossier beschreiben Sie den spürbaren Unterschied der erlebten Minimaldifferenz von 50 m Gehstrecke. Sie nennen dort auch die Zahlen der Patienten, die das in der Responder-Analyse erleben. Diese stellen sich wie folgt dar: 35 Prozent im Pirfenidon-Arm vs. 47 Prozent im Placebo-Arm. Wenn ich Dossier und IQWiG-Nutzenbewertung vergleiche, ist das nach meiner Lesart identisch mit dem, was in der Ergebnistabelle des IQWiG – das ist Tabelle 11 auf Seite 21 – steht. Würde sich das unterscheiden, wenn wir die beiden Studien mit einbeziehen, die das IQWiG aufgrund der Bewertung der Vergleichstherapie ausgeschlossen hat? Ich sehe hier im Prinzip eine völlige Übereinstimmung mit dem, was Sie selber in Modul 1 dargestellt haben, und dem, was das IQWiG in der genannten Tabelle abgebildet hat.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Wer will sich dazu äußern? – Herr Weber.

Herr Dr. Weber (InterMune Deutschland):

Das ist ein ganzes Kilo an Fragen, die Sie hier gestellt haben.

(Herr Kaesbach: Dafür sind Sie hier, um die zu beantworten!)

Der minimale klinische Unterschied beträgt nicht 50 m, sondern dieser liegt, wie berichtet, zwischen 24 und 45 m. 50 m ist ein Validierungsparameter für den Endpunkt „Überleben oder Tod“. Deshalb wurde er gewählt.

Zur IQWiG-Analyse: Natürlich hat das IQWiG die Daten richtig übertragen. Es gibt überhaupt keinen Zweifel an der Qualität dieses Instituts. Die Frage ist: Wie bewerten sie diese Dinge? Der Abfall um 50 m ist zunächst einmal ein Hinweis auf das Patientenüberleben und darüber hinaus natürlich auch auf die Patientenmobilität.

24 m ist der minimale klinische Unterschied. Auch hier muss man auf eine kleine Feinheit achten. Wir schauen immer auf den Unterschied zwischen Placebo und Pirfenidon und sagen: Der Unterschied liegt im Bereich von 24 oder 25 m. Der klinisch signifikante Unterschied bzw. der minimale klinische Unterschied ist jedoch definiert als der Abfall, den der Patient tatsächlich hat.

Ich will Ihnen das einmal illustrieren: Die Patienten in der Placebo-Gruppe im Rahmen der Studie haben einen durchschnittlichen Abfall von ungefähr 80 m innerhalb von zwölf Monaten; vielleicht sind es 70 m, vielleicht 90 m. Davon sparen sie 25 m. Wenn der Patient um 25 m abfällt, spürt er schon persönlich: Oh, bei mir ändert sich etwas. Dann wäre es normalerweise Zeit für den Arzt, zu handeln und seine Therapie umzustellen. Nur, es gibt keine Therapien. – So viel zur Erläuterung.

Auf die Frage, ob die japanischen Studien etwas zur 6-Minuten-Gehstrecke beitragen würden, eine ganz klare Antwort: Nein, weil die 6-Minuten-Gehstrecke in den japanischen Studien so nicht durchgeführt worden ist.

An dieser Stelle will ich Ihnen auch den Endpunktwechsel näher erläutern. Bei den japanischen Studien ist man davon ausgegangen, dass die 6-Minuten-Gehstrecke auf einem Laufband durchgeführt wird und als Endpunkt nicht die Distanz, die der Patient gehen kann, gemessen wird, sondern die Sauerstoffsättigung im Blut. Die Idee war, dass man an der höheren oder geringeren Sauerstoffsättigung, die der Patient nach sechs Minuten auf dem Laufband hat, feststellen könne, wie gut das Arzneimittel wirkt. Das Problem, das die japanischen Kollegen bei der Durchführung ihrer Studien hatten, war, dass der Patient im Laufe der Erkrankung die Geschwindigkeit, die er auf dem Laufband anfangs eingehalten hat, bei fortschreitender Erkrankung gar nicht mehr durchhalten konnte. Das heißt: Sie haben das Laufband auf 4 km/h eingestellt, der Patient ist sechs Minuten gelaufen, und dann haben sie die Sauerstoffsättigung gemessen. Ein halbes Jahr später haben sie das Laufband wieder auf 4 km/h eingestellt, aber der Patient schafft die sechs Minuten gar nicht mehr und hört schon nach drei Minuten

auf. In dem Fall gab es zwei Möglichkeiten: entweder das Laufband langsamer zu stellen oder ihm Sauerstoff zu geben. Aber wenn sie unter diesen beiden Bedingungen die Sauerstoffsättigung gemessen hätten, hätten sie natürlich keinen relevanten Ausgangs- und Vergleichspunkt mehr gehabt. Mit anderen Worten: Diese Messung ist aufgrund der Progression dieser Erkrankung einfach unsinnig gewesen. Darum mussten die Kollegen in Japan ihre Studien am Ende umstellen; sie haben nämlich gemerkt, dass sie zu viele invalide Parameter erhalten. Deshalb ist man auf FVC gekommen.

Zurück zu Ihrer Frage: Die 6-Minuten-Gehstrecke als solche kann man nicht aus den japanischen Studien ableiten.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Frau Müller.

Frau Müller:

Ich kann das, was Herr Weber zur Erfassung der Verschlechterung der Grunderkrankung als typischen Safety-Parameter ausgeführt hat, so nicht stehen lassen. Ich denke, man kann dem IQWiG beistimmen, dass es sinnvoll ist – das ist auch Usus –, scharf zwischen Sicherheits- und Wirksamkeitsparametern zu trennen.

Gerade in diesem Bereich wird eigentlich eine Verschlechterung der Grunderkrankung bei Krankheitsbildern mit einer hohen Mortalität nicht mehr erfasst. Das ist auch wichtig im Sinne von Disease-related Events, die schon in der Prüftat definiert und ausgenommen sind. Dahinter steht das Problem, dass, wenn eine Verschlechterung der Grunderkrankung als Nebenwirkung erfasst wird, während gleichzeitig, als zweiter Parameter, die Wirksamkeit erfasst wird, das in die spätere Nutzen-Risiko-Bewertung doppelt eingeht: einmal als Nebenwirkung und, wenn man einen validen Endpunkt für die Wirksamkeit hat, ein zweites Mal. Inzwischen geht man gerade bei Erkrankungen mit einer hohen Mortalität, auch aufgrund der möglichen Notwendigkeit einer Entblindung bei Events, die als SUSAR potenziell meldepflichtig sind, eigentlich davon ab, die Verschlechterung der Grunderkrankung zu erfassen, und das wird von den Behörden auch ausdrücklich so gefordert.

Herr Dr. Weber (InterMune Deutschland):

Ich kann Ihre Einlassungen vollständig verstehen und nachvollziehen. Wir müssen uns aber auch an die regulatorische und zulassungskonforme Beurteilung halten. Bei der Beurteilung der Nebenwirkungen im EPAR-Bericht war die Mortalität ein wichtiger Sicherheitsparameter, der es der europäischen Zulassungsbehörde wert war, in den EPAR einige Grafiken zu Nebenwirkungen aufzunehmen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Gehen Sie davon aus, dass wir das Faktum als solches berücksichtigen, einfach und nicht doppelt. Von daher ist die Frage, wo das im Einzelnen zuzuordnen ist, jetzt nicht so relevant, dass wir das ausdiskutieren müssten. – Frau Nahnauer.

Frau Dr. Nahnauer:

Sie haben sich vorhin ein bisschen um die Beantwortung gedrückt, wie Sie bei der Diagnose „mild bis moderat“ von „schwer“ unterscheiden; das hat ja Auswirkungen auf den zweckgerichteten Einsatz des Arzneimittels. Ich bitte um Antwort auf diese Frage.

Herr Prof. Dr. Behr (DGP):

Zunächst einmal ist festzuhalten, dass es für die Bezeichnung „mild bis moderat“ nirgendwo eine Festlegung gibt. Das ist eine von der EMA kommende Bezeichnung. Deshalb kann ich Ihnen da jetzt keine Definition liefern.

Aus der klinischen Sicht würde ich es so sehen, dass zunächst einmal die Einschlusskriterien der Studien hinsichtlich der Lungenfunktion eine Orientierung geben. Natürlich muss man den Patienten insgesamt bewerten. Wir kennen ja schwere Krankheitsfälle. Ich kann Ihnen zum Beispiel sagen: Ein schweres Krankheitsbild liegt dann vor – das kann man auf jeden Fall feststellen –, wenn der Patient unter hochdosiertem Sauerstoff, 4 bis 6 l/min, kaum noch mobil ist und im Rollstuhl sitzt. So einen Patienten würde ich zum jetzigen Zeitpunkt nicht mehr mit Pirfenidon behandeln, weil in diesem Fall bisher weder die Wirksamkeit noch mögliche Nebenwirkungen ausreichend untersucht sind.

Bei einem Patienten, dessen Lungenfunktion sich im Range der Einschlusskriterien der Studien bewegt und der noch eine Gehstrecke von 150 m bewältigt – das ist ein weiteres Einschlusskriterium gewesen –, ist ein Therapieversuch auf jeden Fall gerechtfertigt – ohne diese Margen ein für alle Mal festnageln zu wollen. Einen gewissen Spielraum für seine Entscheidung braucht der Arzt in diesen Fällen schon.

Herr Dr. Weber (InterMune Deutschland):

Auch uns treibt um, was „mild bis moderat“ beinhaltet. Zum Glück haben sich die pharmazeutischen Unternehmen mehr oder weniger darauf geeinigt, die meisten Studien in dieser Gruppe bei einer Vitalkapazität von über 50 Prozent und einer Gehstrecke von über 150 m durchzuführen. Bei der Diffusionskapazität als Einschlusskriterium schwanken wir zwischen 30 und 40 Prozent. Das ist nicht ganz so scharf; aber da ist die Variabilität auch höher. Die meisten Unternehmen wollen den Patienten dann behandeln, wenn seine Krankheit noch aufhaltbar ist und nicht im Endstadium; das würde wenig Sinn machen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Noch einmal Frau Nahnauer, danach Herr Schaaber.

Frau Dr. Nahnauer:

Wie werden Sie Ihre Auflage erfüllen, den Off-Label-Use zu beobachten?

Herr Dr. Weber (InterMune Deutschland):

Wir haben von der EMA die Auflage zur Einrichtung eines Registry erhalten, in dem, nachdem die Substanz im Markt eingeführt wurde, 1.000 Patienten über zwei Jahre nachverfolgt werden. Wir werden in Deutschland im Februar mit der Einrichtung dieses Registrys beginnen und auch den Off-Label-Use dokumentieren. Wir waren etwas irritiert, als die EMA auch den Use bei Kindern usw. dokumentiert haben wollte. Das wollten wir nicht ins Protokoll schreiben, weil wir einen solchen Use nicht encourage wollen, im Gegenteil. Aber wir werden alle Anwendungen von Pirfenidon in diesem Registry dokumentieren.

Wir sind zurzeit dabei, ein zusätzliches Registry zum Outcome zu erarbeiten, das wir, wenn wir die Substanz in weiteren europäischen Ländern eingeführt haben, multinational führen wollen, um eine gewisse Arzneimittelsicherheit gewährleisten zu können.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Jetzt Herr Schaaber.

Herr Schaaber:

Sie haben zwei Surrogate ausdrücklich erwähnt, die für Sie eine hohe Validität haben in Bezug auf den Tod. Diesen möchte man ja im Hinblick auf den Patienten verhindern, also gerade bei der Lebenserwartung Fortschritte sehen. Sie haben gesagt, wenn die Vitalkapazität um über 10 Prozent fällt, sei das Risiko für diesen Endpunkt in der Placebo-Gruppe viermal so hoch. Herr Günther hat sogar gesagt, dass es achtmal so hoch ist. Müsste sich das in den Studien bei der Sterblichkeit nicht in demselben Ausmaß widerspiegeln?

Herr Dr. Weber (InterMune Deutschland):

Ja, das tut es auch. In der Fachinformation wurde extra in den Bereich Wirksamkeit für die Gesamtmortalität unter Einschluss aller Ursachen eine Hazard Ratio von 0,77 eingefügt. In dieser Anhörung haben wir das nicht herausgestellt, weil wir nicht ausreichend viele Events haben und uns so der p-Wert fehlt. Eine Hazard Ratio von 0,77 für die Gesamtsterblichkeit gab jedenfalls den Zulassungsbehörden Veranlassung, diesen Wert in das Wirksamkeitskapitel aufzunehmen. Das ist natürlich ein Ergebnis aus dem verminderten Risiko der Sterblichkeit, das sich in dieser Studie primär anhand der Vitalkapazität und der Gehstrecke messen lässt.

Man muss auch sehen, dass, wenn ungefähr 70 bis 80 Prozent der Todesfälle bei milder bis moderater IPF mittel- oder unmittelbar auf die Grunderkrankung zurückgehen, immerhin 20 bis 30 Prozent der Patienten an anderen Ursachen sterben: Wir hatten ein älteres Kollektiv, in dem es Karzinome und kardiovaskuläre Nebenerkrankungen gab, die auch zum Tod führen können. Das erhöht das Grundrauschen etwas und trägt auch dazu bei, dass wir hierfür keinen p-Wert haben. Wir haben die Studie aber auch nicht auf Mortalität gepowert, weil das eine Dauer von drei, vier Jahren bedeutet und ein viel höhere Zahl an Patienten erfordert hätte.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank. – Jetzt noch Frau Dr. Leigemann.

Frau Dr. Leigemann:

Vielen Dank. – Ich hätte noch eine Frage zur Indikation der Weiterführung oder des Stoppens der Therapie. Gilt „einmal Pirfenidon, immer Pirfenidon“? Oder woran machen Sie fest, ob die Therapie fortgeführt wird?

Herr Prof. Dr. Günther (DGP):

Wir haben zum jetzigen Zeitpunkt, auf der Basis der verfügbaren Daten, sicherlich das Problem, dass wir die intraindividuellen Verläufe, die diesen Studien zugrunde liegen, nicht kennen. Wir sehen den Mean des Effektes, das heißt, wir wissen zum jetzigen Zeitpunkt nicht, ob die Therapie mit Pirfenidon zum Beispiel bei einem vorab relativ stabilen Patienten den dann rascheren Verfall der Lungenfunktion abstoppt oder ob bei progredient verlaufenden Formen von IPF der Abfall der FVC attenuiert verlangsamt wird. Das können wir auf der Basis der verfügbaren Daten nicht adäquat beantworten. Wir sehen nur: Wenn man Patienten zum Zeitpunkt x randomisiert, kommt nach einem Jahr letztendlich das hier skizzierte Ergebnis heraus.

Ich denke, es ist relativ einfach, zu definieren, wann man als Arzt die Therapie nicht fortführen würde. Das ist dann der Fall, wenn Sie einen Patienten mit einem glasklaren Progress haben, also wenn Sie über mehrere Untersuchungen vor Beginn einer Therapie hinweg feststellen können, dass sich während dieses Zeitraums die Vitalkapazität und die Werte für den 6-Minuten-Gehtest verschlechtern, und wenn Sie dann, nachdem Sie eine Therapie mit Pirfenidon initiiert haben, im Verlauf von, sagen wir einmal, acht bis zwölf Wochen letztendlich feststellen müssen, dass diese Therapie ohne irgendeinen greifbaren Effekt auf den Verlauf bleibt. Bei dieser Konstellation würde ich als Behandler sagen: Das ist offensichtlich ein Nicht-Responder, es macht in der individuellen Abwägung wahrscheinlich keinen Sinn, dass der Patient das Medikament weiter nimmt. Ich würde das dann stoppen.

Patienten mit einer IPF, bei denen der Abfall der FVC erkennbar noch nicht so rasant verläuft oder die relativ stabil sind, oder Patienten, bei denen die FVC zwar abfällt, sich die Progression aber durch die Medikation verlangsamt, würde man natürlich mit Pirfenidon behandeln.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):
Ergänzungen?

Frau Dr. Leigemann:

Dazu vielleicht ganz kurz: Es besteht immer die Gefahr – insbesondere dann, wenn es keine Alternativen gibt –, dass solche Therapien einfach weitergeführt werden.

(Zuruf: Ja)

Dann habe ich noch eine Ergänzungsfrage. Sie haben vorhin gesagt, dass es eine Studie gibt, in der Sie den Surrogatparameter FVC validiert haben. Meinen Sie damit die Studie, in der 1.150 Patienten mit Interferon behandelt wurden? Ist das die Studie, aus der Sie Ihre Ergebnisse beziehen? Für viele Parameter sind die Koeffizienten in dieser Studie relativ schlecht; deshalb wollte ich mich noch mal vergewissern, dass Sie wirklich diese Studie meinen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):
Herr Weber.

Herr Dr. Weber (InterMune Deutschland):

Ja, wir meinen diese Studie. Die Koeffizienten sind für viele der Parameter nicht besonders gut, für die Mortalität aber schon. Die Lebensqualität und die Exercise Capability korrelieren nicht unbedingt ideal damit. Sie müssen aber, wenn Sie solche Korrelationsuntersuchungen anschauen, auch berücksichtigen, dass das immer Korrelationen zu einem definierten Messzeitpunkt sind. Das heißt, der Patient kommt alle drei bis sechs Monate und wird untersucht. In der Regel findet der Abfall bei der Lebensqualität, bei der Vitalkapazität und bei der 6-Minuten-Gehstrecke nicht gleichzeitig statt, sondern streut über vielleicht drei, vier Monate. Das heißt, der Patient hat irgendein Ereignis, über das er zuerst berichtet, und dann folgen die anderen; vielleicht können die Kliniker dazu noch Stellung nehmen.

Die Korrelationen werden hingegen immer zum Messzeitpunkt bestimmt. Für die Mortalität ist die Korrelation jedoch exzellent und hochsignifikant.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):
Frau Dr. Leigemann.

Frau Dr. Leigemann:

Ich möchte nur noch mal ganz kurz sagen – wir brauchen das nicht im Einzelnen zu vertiefen –: Bei

den meisten Korrelationen ist das Ergebnis nicht nur nicht gut, sondern katastrophal; wir sprechen über Koeffizienten, die zwischen 0,1 und 0,2 liegen. Nur bei der Mortalität ist das okay. – Ich wollte nur sicherstellen, dass wir von derselben Studie sprechen.

Herr Dr. Weber (InterMune Deutschland):

Ich gebe Ihnen absolut recht. Die Heterogenität der Erkrankung ist eines der großen Probleme. Wir haben deshalb auch nur den Anspruch auf Korrelation mit der Mortalität erhoben und die anderen Ansprüche – auch auf die Dyspnoe, die wir initial mal geführt haben – zurückgestellt. Auch wir sehen, dass es letztendlich problematisch ist, mit diesen Korrelationsfaktoren die Feststellung eines erheblichen Nutzens zu beantragen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):
Herr Professor Günther.

Herr Dr. Prof. Günther (DGP):

Es ist sicherlich so, dass sich diese einzelnen Parameter in ihrer Wertigkeit ein bisschen unterscheiden. Herr Behr hat ja schon angemerkt, dass die DLco zum Beispiel eine deutlich größere Variabilität aufweist als die forcierte Vitalkapazität. Je mehr Patienten man in eine Validierungsstudie einschließt, desto präziser wird das Ergebnis natürlich. Man braucht aber auch entsprechend viele Patienten, um einzelne dieser Komponenten festmachen zu können. Die FVC ist sicherlich der zuverlässigste Parameter; daran besteht kein Zweifel.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Keine weiteren Fachfragen. – Dann hat Herr Grüne noch eine Nachfrage.

Herr Grüne:

Ich habe als Mitarbeiter der Rechtsabteilung des G-BA eine Frage zur Begründung der Zulassung. Nach der Verordnung der Europäischen Gemeinschaft über Arzneimittel für seltene Leiden, auf die Sie eingangs schon Bezug genommen haben, ist Voraussetzung für die Zulassung unter anderem, dass

in der Gemeinschaft noch keine zufriedenstellende Methode für die Diagnose, Verhütung oder Behandlung des betreffenden Leidens zugelassen wurde oder dass, sofern eine solche Methode besteht, das betreffende Arzneimittel für diejenigen, die von diesem Leiden betroffen sind, von erheblichem Nutzen sein wird.

Da wir eingangs intensiv darüber beraten haben, ob es im Moment überhaupt zweckmäßige Therapiealternativen gibt, stellt sich für mich die Frage: Geht aus der Zulassungsbegründung der EMA hervor, unter welche der genannten Tatbestandsbe-

schreibungen die EMA ihre Erwägungen für die Zulassung maßgeblich subsumiert hat? Eigentlich müsste es ja so sein, dass die EMA ihre Erwägungen darauf gestützt hat, dass es in der Europäischen Gemeinschaft noch keine zufriedenstellende Methode für die Diagnose usw. dieser Indikation zugelassen wurde.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Das ist eine spannende Frage. Wer will das beantworten? – Herr Nitz, als Jurist können Sie die Frage eines anderen Juristen immer beantworten; das weiß ich.

(Heiterkeit – Herr Grüne: Es geht um die Zulassungsbegründung!)

Herr Dr. Nitz (BPI):

Nach meinem Kenntnisstand bezieht sich die Zulassungsbegründung auf den ersten Punkt. Das heißt aber nicht, dass der zweite Punkt nicht auch erfüllt sein könnte. Man prüft und sieht keine Therapiealternative; dann ist der erste Punkt schon erfüllt, so dass der zweite gar nicht thematisiert werden muss.

Herr Grüne:

Falls Ihnen eine ausführliche Begründung vorliegt, in der die fachlichen Bewegungen zu den Zulassungsvoraussetzungen in Beziehung gesetzt werden und eine eindeutige Zuordnung erkennbar wird, wäre ich Ihnen dankbar, wenn Sie uns diese Ausführungen zur Verfügung stellen könnten.

Herr Dr. Leyck Dieken (InterMune Deutschland):

Das wollte ich gerade vorschlagen. Wir sind von dieser Frage, wie Sie sehen, etwas überrascht. Die juristische Kapazität meiner 30-Mann-Truppe ist dann doch etwas eingeschränkt. Wir werden das noch einmal nachlesen und, wenn wir etwas finden, was Ihre Frage klar beantwortet, dies in den nächsten Tagen nachreichen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Frau Lietz.

Frau Lietz (BPI):

Wonach Herr Grüne fragt, ergibt sich, glaube ich, gerade nicht aus dem EPAR-Bericht oder aus der Zulassung, sondern aus der Entscheidung für die Zulassung eines Orphan Drug, die ja auch regelmäßig überprüft wird. Sie können das in dem Gutachten, das wir unserer Stellungnahme beigefügt haben – es ist ganz normal im Internet abrufbar –, nachlesen; darin wird entsprechend zitiert. Daraus ergibt sich, dass Pirfenidon sowohl zum erstmaligen Zeitpunkt als auch zum Zeitpunkt der Überprüfung des Orphan-Drug-Status die einzige zugelassene Therapiealternative ist.

(Herr Grüne: Okay!)

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank. – Wir haben noch zwei weitere Punkte, die wir ansprechen sollten, wobei Sie schon sagten, dass die Auskünfte da relativ kurz ausfallen. Ich komme damit zu Punkt 4:

Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen

Herr Leyck Dieken.

Herr Dr. Leyck Dieken (InterMune Deutschland):

Ich habe unseren Gesundheitsökonom, Herrn Sascha Glanemann, gebeten, diesen Punkt vorzubereiten, sodass wir das rasch beantworten können.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Danke. – Herr Glanemann.

Herr Glanemann (InterMune Deutschland):

Die Daten, die wir zur Anzahl der Patienten und zur Zielpopulation eingereicht haben, wurden ja, wie Sie sehen konnten, vom IQWiG im Allgemeinen bestätigt. Das gilt auch für die Spannbreiten der Publikationen. Einzig bei der Frage, welche Quelle in unserem Dossier wir nun als die valideste ansehen für die Darstellung und dann natürlich auch später für die Verhandlungen über den Erstattungsbetrag, differieren wir ein wenig. Da sind wir aber nicht päpstlicher als der Papst.

Wir haben uns für die Orphanet-Daten entschieden, weil das Orphanet auch in der EU offiziell benutzt wird: Vom BfArM, von der EMA, aber auch vom BMG wird es gerne herangezogen. Daher haben wir die Prävalenz von 16,7 übernommen. Das haben wir auch deswegen gemacht, weil es in Deutschland, wie Sie wissen, leider keine gute epidemiologische Datenlage zur IPF gibt. Wir mussten hier von anderen Publikationen abstrahieren und haben auch bei großen Krankenkassen, Versorgungskassen, nach Daten gefragt. Wir sind auf 14,1 Fälle gekommen. Laut 2009er ICD-10-DRG-Auswertung für die J84.1 kommen wir auf 9.321 Cases. Das halten wir für eine gewisse Korrelation zu den sehr schwachen Daten. Wir sind davon ausgegangen, dass ungefähr 60 Prozent der Population als „mild-to-moderate“ einzustufen sind; Sie haben gehört, wie man das differenzieren kann. Nach Abzug der Kontraindikation kommen wir auf 5.949 Patienten. Das liegt im unteren Drittel der Spannweite der IQWiG-Darstellung.

Wir glauben, dass die Orphanet-Daten, die DRG-Daten und die Daten, die uns von den beiden Versorgungskassen vorliegen, durchaus valide sind, um damit in die Verhandlungen zu starten. Der höchsten Zahl – 27,9; ich möchte es nur anmerken –, die von der Auswertung eines County in Minnesota stammt, vertrauen wir nicht ganz so stark wie EU-Dokumenten. Sollten aber die Verhandlungspartner

bessere und präzisere Daten haben, werden wir diese selbstverständlich sofort als Verhandlungsgrundlage nehmen. Da zwei Kassen das konnten, gehe ich davon aus, dass die anderen es auch können.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Gut, vielen Dank. – Gibt es dazu Fragen? – Ja, Frau Nahnauer.

Frau Dr. Nahnauer:

Wären Sie noch so freundlich und lösen Sie mir auf, was Sie unter Versorgungskassen verstehen? Jede Krankenkasse versorgt ihre Versicherten. Könnten Sie das etwas präzisieren?

Herr Glanemann (InterMune Deutschland):

Ich habe mit dem etwas altertümlichen Begriff AOK und Barmer gemeint. Die anderen Kassen mögen mir verzeihen. Das stammt noch aus Studienzeiten. Heute dürfte man es so nicht mehr sagen. Alle Kassen versorgen selbstverständlich alle Patienten gleichermaßen zu ihrem Wohl. Das ist mir klar.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Vöcking fühlt sich geschmeichelt. Danke. – Weitere Fragen gibt es nicht.

Ich rufe jetzt den letzten Punkt auf, Punkt 5:

Therapiekosten auch im Vergleich zur jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie

Herr Leyck Dieken.

Herr Dr. Leyck Dieken (InterMune Deutschland):

Bevor zu diesem Punkt Herrn Glanemann spricht, möchte ich kurz darauf hinweisen, dass wir hier Bezug auf die Angaben in unserem Dossier nehmen. Wir glauben, dass wir schon zum damaligen Zeitpunkt eigentlich alle maßgeblichen Preise – die von 2011 und 2012, die sich aufgrund der Gesetzgebung ja noch einmal leicht veränderten – angegeben haben. Die Details wird Ihnen Herr Glanemann referieren.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Müller ist noch etwas aufgefallen. Er hat noch eine Frage.

Herr Müller:

In Ihrer Darstellung, die ja vom IQWiG geprüft wurde, gehen Sie davon aus, dass der Jahresumsatz mit diesem Produkt auf Grundlage der Population deutlich über 50 Millionen Euro liegen wird. Gehen Sie jetzt auch davon aus, dass sich das in einer Größenordnung von 200 bis 250 Millionen Euro bewegen wird? Welche Erwartung hegen Sie?

Herr Dr. Leyck Dieken (InterMune Deutschland):

Wir waren sehr verblüfft, als uns in den Gesprächen, die wir mit einzelnen Vertretern der Krankenkassen und übrigens auch der Kassenärztlichen Vereinigung geführt haben, diese Dreisatzmathematik entgegengebracht wurde. Die von Ihnen genannten Zahlen entsprechen natürlich keineswegs unserer Erwartung. Ich unserem Dossier finden Sie – ich möchte noch einmal darauf hinweisen – den Dreijahresplan bezüglich der Marktdurchdringung durch dieses Produkt. Bislang haben wir keinen Anlass, das auch nur ein wenig zu korrigieren. Wie Sie wissen, sind wir seit September im Markt: Seitdem laufen wir auf dieser Linie. Das zeigt, dass Ärzte sehr gewissenhaft mit der Verschreibung umgehen. Es wird keineswegs so sein – das anzumerken ist mir an dieser Stelle auch wichtig –, dass nur, weil jetzt ein Orphan Drug sanktioniert ist und zur Verfügung steht, das Präparat ohne tiefgehendere Überlegungen von der Ärzteschaft verschrieben wird. Das wird zu keinem Zeitpunkt der Fall sein – ganz im Gegenteil. Ich gehe auch nicht davon aus, dass jemals die genannten Zahlen erreicht werden.

Wir werden in wenigen Jahren diese 50-Millionen-Grenze überschreiten, aber es wird keineswegs so sein, dass wir das, wie einige Kassen meinten, innerhalb weniger Monate schaffen.

Herr Müller:

Können Sie verraten, wie die Zahlen jetzt sind? Das dürften Sie ja überblicken.

Herr Dr. Leyck Dieken (InterMune Deutschland):

Ich habe, ehrlich gestanden, die Zahlen nicht im Kopf. Ich kann Ihnen aber sagen – das ist vielleicht als Maßstab ganz wichtig –: Wenn Sie sich den Dreijahresausblick der Verkäufe von Esbriet[®], die wir Ihnen im Dossier auch vorgelegt haben, anschauen, stellen Sie fest, dass wir erst gegen Ende des dritten Marktjahres überhaupt die 50-Millionen-Marge streifen. Das, glaube ich, dürfte der Horizont sein.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Danke. – Jetzt aber noch zu den Therapiekosten. Herr Glanemann.

Herr Glanemann (InterMune Deutschland):

Vielen Dank. – Ich kann Ihnen zumindest sagen: Wären alle Patienten am 15. September letzten Jahres eingestellt worden, dann könnten wir die IQWiG-Zahlen bestätigen. Leider ist dies nicht geschehen.

Um die Therapiekosten zu berechnen, braucht man zum einen die Anzahl der Patienten. In der Diskussion wurde ja schon festgestellt, dass es da eine enorme Streubreite gibt. Dazu kommt der Preis des Medikamentes. Der setzt sich nun einmal aus dem HAP und aus der Arzneimittelpreisverordnung

zusammen, die ja die Margen für die anderen Beteiligten bestimmt, und natürlich aus noch etwaig erforderlichen PV-Leistungen. Bei Pirfenidon sind dies Laborleistungen; diese haben wir auch dargestellt.

Ich glaube, Differenzen zwischen unserer Darstellung und der des IQWiG gibt es hauptsächlich in der Frage, ob die Berücksichtigung von Compliance nun vorgesehen ist oder nicht. Darüber kann man trefflich streiten. Wir sind entgegen dem IQWiG der Auffassung, dass Compliance Berücksichtigung finden sollte. Die Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung fordert ja die Darstellung der tatsächlichen Kosten für die GKV. Die Compliance-Rate liegt bei 20 Prozent. Die Berücksichtigung von Compliance und Persistenz steht übrigens auch im Einklang mit der Best Practice, die auch von ISPOR zur Analyse von Budget-Impact-Modellen veröffentlicht worden sind. Wenn dies auch sehr vereinfacht ist und uns durchaus bewusst ist, dass hier die Darstellung der einfachen Jahrestherapiekosten gefordert ist, sollen wir doch da vom Dreisatz abweichen und zumindest jene Compliance-Raten annehmen, die im Dossier beschrieben sind und ja auch unter Therapie eingetreten sind. Insofern handelt es sich um eben diese Angaben.

Alle anderen Angaben haben wir nachgereicht. Die Preise errechnen sich fast automatisch aus dem Herstellerabgabepreis über die Patienten. Ich gehe davon aus, dass die GKV-Seite validere Daten hat als wir. Wenn Sie all diese Angaben multiplizieren mit den unserem Modell zugrunde liegenden Annahmen, wie sich aus unserer Sicht realistischerweise businessmäßig der Markt entwickeln könnte, erhalten Sie eine ungefähre Ahnung, an welchem Tag wir die 50-Millionen-Grenze überschreiten werden. Wir hoffen, dass wir uns dann wiedersehen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Ich weiß nicht, ob ich das auch hoffen soll. Da halte ich mich jetzt einmal zurück.

Gibt es weitere Fragen? – Frau Eckhardt.

Frau Eckhardt:

Ich möchte noch einmal eine Rückfrage zur Compliance stellen. Sie gehen also davon aus, dass nur 20 bis 30 Prozent der Patienten das Medikament nehmen, wenn sie es verordnet bekommen.

(Herr Müller: Das hat mich auch gewundert!)

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Umgekehrt!

Herr Dr. Leyck Dieken (InterMune Deutschland):

Genau, das war ein Versprecher. Wir gehen natürlich von einer Abbrecherquote von 20 Prozent aus, die wir aus EPAR-Gründen in allen klinischen Studienprogrammen haben. Also genau umgekehrt: Die

anderen sind diejenigen, die compliant bleiben. Das war ein Versprecher.

Darf ich abschließend noch etwas bemerken, Herr Dr. Hess?

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Gerne.

Herr Dr. Leyck Dieken (InterMune Deutschland):

Im Namen all meiner Kollegen möchte ich mich sehr herzlich bedanken, dass wir hier die Gelegenheit zur Stellungnahme gehabt haben. Wir konnten Ihnen heute neue Daten und Auswertungen an die Hand geben, die dem G-BA unserer Meinung nach eine gute Grundlage für eine Neubeurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens liefern. Wir hoffen sehr, dass Sie dabei die Gesetzeslage und den von der EMA in der Fachinformation aufgeführten Nutzen klar berücksichtigen. Die Neubeurteilung wird aus unserer Sicht schon deshalb notwendig, weil der Nutzen laut EMA implizit zum Zusatznutzen wird; schließlich hat die EMA Pirfenidon als erste Substanz überhaupt zur Zulassung gebracht, ganz unabhängig übrigens von seinem Orphan-Drug-Status.

Wir haben heute deutlich gemacht, dass wir als Vergleichstherapie eine Therapie erwarten, bei der angesichts des evidenzbasierten Hintergrunds, vor dem wir uns hier bewegen, eine Evidenz vorgelegt wird, und glauben, dass insgesamt die Nichtbehandlung die korrekte Vergleichstherapie wäre. Wir verweisen auf den EPAR und die EMA-Entscheidung, die in diesem Verfahren Grundlage sein sollten.

Insgesamt glauben wir – das sei hier abschließend noch einmal formuliert –, dass wir heute nachweisen konnten, dass mit Pirfenidon ein beträchtlicher Zusatznutzen verbunden ist.

Herzlichen Dank, Herr Dr. Hess.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Leyck Dieken, meine sehr geehrten Damen und Herren, ich bedanke mich bei Ihnen, dass wir diese Anhörung in einer doch sehr offenen Weise durchführen konnten. Wir sind jetzt über die Standpunkte im Bilde. Alles Weitere werden wir intern beraten. Es wurde ja protokolliert. Das heißt, Sie können Ihre eigenen Äußerungen nachlesen. Auch wie wir damit umgehen, wird schriftlich protokolliert. Das Verfahren ist also insgesamt sehr transparent. Hinterher weiß dann jeder, warum die Entscheidung so oder so getroffen worden ist. Ich hoffe, dass wir die richtige Entscheidung treffen werden.

Ich bedanke mich für Ihr Erscheinen und wünsche Ihnen noch einen schönen Tag.

(Schluss der Anhörung zu TOP 5.1: 13.58 Uhr)