



Mündliche Anhörung

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Nintedanib (D-1156 + D-1157)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 23. Juni 2025
von 11:45 Uhr bis 12:22 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG**:

Herr Dr. Raming

Frau Miede

Herr Völkel

Frau Dr. Mehlig

Angemeldete Teilnehmende der **LMU Klinikum der Universität München**:

Herr Prof. Dr. Griesse

Herr Prof. Dr. Behr

Angemeldete Teilnehmende der **Medizinischen Hochschule Hannover**:

Herr PD Dr. Schwerk

Herr Prof. Dr. Schupp

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA**:

Herr Dr. Heinken

Frau Schmidt

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 11:45 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Es ist wieder Anhörungsmontag, und wir beschäftigen uns jetzt mit Nintedanib in zwei Dossiers und zwei Anwendungsgebieten, zum einen das Dossier F56, das ist die ILD 6 bis 17 Jahre. Dann haben wir das Dossier F57, das ist die SSc-ILD, auch 6 bis 17 Jahre. In beiden Fällen haben wir neben den Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers Dossierbewertungen des IQWiG vom 12. Mai 2025, die Gegenstand der heutigen Anhörung sind.

Wir haben Stellungnahmen erhalten vom pharmazeutischen Unternehmer Böhlinger Ingelheim Pharma GmbH und Co. KG, als weitere pharmazeutischer Unternehmer bei dem Dossier F56 von Bristol-Myers Squibb, von MSD, beim zweiten Dossier bei F57 haben wir nur von MSD Sharp & Dohme eine Stellungnahme eines pharmazeutischen Unternehmers bekommen. Dann haben wir als Fachgesellschaften die Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie zusammen mit Professor Dr. Schupp als Leiter des adulten ILD-Zentrums an der Medizinischen Hochschule Hannover und Herrn Professor Griesse, Leiter der Abteilung für Pädiatrische Pneumologie am Dr. von Haunerschen Kinderspital am Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität in München. Dann haben wir als weiteren klinischen Sachverständigen Herrn Professor Behr, Direktor der Medizinischen Klinik und Poliklinik der LMU in München. Wir haben aber von den Klinikern keine Offenlegungserklärungen bekommen. Deshalb ist heute kein Kliniker bei der Anhörung dabei. Dann haben wir als Verband eine Stellungnahme vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Boehringer Ingelheim Pharma müssten anwesend sein Herr Dr. Raming, Frau Miede, Herr Völkel und Frau Dr. Mehlig, für MSD Frau Walz und Herr Seddiqzai, für Bristol-Myers Squibb Herr Dr. Heinken – Fragezeichen – und Frau Schmidt sowie für den vfa Herr Bussilliat. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Dass kein Kliniker anwesend ist, weil die Offenlegungserklärungen abgelehnt wurden, ist schade. Wir müssen trotzdem schauen, wie wir die Fragen beantworten.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen. Ich glaube, das kann man gemeinsam machen. Danach würden wir versuchen, soweit es Fragen an den pU gibt, diese zu klären. Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer? – Bitte schön, Frau Mehlig, Sie haben das Wort.

Frau Dr. Mehlig (Boehringer Ingelheim): Vielen Dank, Herr Professor Hecken, für die freundliche Begrüßung und auch von meiner Seite ein herzliches Guten Tag in die Runde. Ich freue mich sehr, dass wir heute die Gelegenheit haben, mit Ihnen über die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit klinisch signifikanten, progredient fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen, kurz PF-ILD, sowie interstitiellen Lungenerkrankungen mit systemischer Sklerose, kurz SSc-ILD, mit Nintedanib, zu sprechen. Wovon wir einsteigen, möchte ich Ihnen kurz unser Team vorstellen: Frau Corinna Miede ist unsere Expertin für Biometrie und Studiendesign und begleitet das Verfahren aus statistischer Perspektive. Herr Dr. Burkhard Raming bringt die medizinische Sicht ein, und Herr Lukas Völkel unterstützt das Verfahren vonseiten Health Technology Assessment. Mein Name ist Julia Mehlig, und ich bin bei uns im Bereich Market Access für das Dossier verantwortlich.

Mit der Zulassung von Nintedanib Anfang des Jahres steht erstmals eine gezielt antifibrotisch wirksame Therapie für Kinder und Jugendliche mit fibrosierenden ILD zur Verfügung. Das ist

eine sehr seltene, aber schwerwiegende und lebensbedrohliche Erkrankung. Bei den betroffenen Kindern kommt es zu einer Verdickung, Versteifung und Vernarbung des Lungengewebes. Die erkrankten Kinder leiden daher unter einer fortschreitenden, deutlichen Verminderung der Funktion der Lunge, die sich noch im Wachstum befindet und deren Funktion altersgemäß zunehmen müsste. Sie leiden unter Atemnot sowie einer stark eingeschränkten Belastbarkeit, und auch Gedeihstörungen können auftreten. Für viele bedeutet die Erkrankung, dass eine normale körperliche Entwicklung nur bedingt möglich und die Lebenserwartung verringert ist.

Bis zu dieser Indikationserweiterung von Nintedanib gab es keine zugelassenen medikamentösen Therapien für diese Patientengruppe. Die Behandlung erfolgte bislang meist immunmodulatorisch, ein Ansatz, der zwar verbreitet war, aber nie zu einer Zulassung geführt hat. Der therapeutische Bedarf ist also hoch. Die InPedILD-Studie ist eine doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Studie mit 39 Kindern und Jugendlichen. Sie wurde im Rahmen des pädiatrischen Prüfplans mit der EMA abgestimmt und hatte primär pharmakokinetische und Sicherheitsendpunkte. Für einen Wirksamkeitsnachweis konnte die Studie aufgrund der Seltenheit der Erkrankung nicht ausgelegt werden. Wirksamkeitsendpunkte wurden dennoch explorativ erhoben, darunter die Lungenfunktion, Sauerstoffsättigung, akute Exazerbationen, Belastbarkeit und Lebensqualität.

Zum Thema Seltenheit: Wie selten ist die Erkrankung? Bereits die ILD tritt sehr selten auf. Entsprechend dem Anwendungsgebiet werden nur die Patienten und Patientinnen mit klinisch signifikanten, progredient fibrosierenden ILDs behandelt, also nochmals deutlich weniger. Das sind nämlich nur ein bis 35 Patientinnen und Patienten mit PF-ILD für die Zielpopulation in ganz Deutschland.

Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung basiert die Zulassung daher auf zwei Säulen, zum einen auf den Ergebnissen der randomisiert kontrollierten Pharmakokinetikstudie InPedILD. Zum anderen basiert die Zulassung auf einem Evidenztransfer von der Erwachsenenpopulation auf die pädiatrische Population. Diese Übertragung wurde von der EMA im Rahmen des abgestimmten Pädiatrischen Prüfplans als notwendig erachtet und mit einem Bayesschen Modell präspezifiziert. Alle drei Kriterien für die Übertragbarkeit der Evidenz, die auch im Rahmen der Zulassung Voraussetzung sind, sind erfüllt: Erstens: Der Wirkmechanismus ist identisch. Zweitens: Das Erkrankungsbild ist vergleichbar. Drittens: Das klinische Ansprechen auf die Behandlung mit Nintedanib ist konsistent. Das wird durch die gleichgerichteten positiven Effekttendenzen auf die Lungenfunktion deutlich.

Zudem sind die drei weiteren Kriterien für die Übertragbarkeit der Evidenz, die zusätzlich im Rahmen der Nutzenbewertung relevant sind, ebenfalls erfüllt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist in beiden Populationen gleich. Nintedanib hat einen Zusatznutzen bei Erwachsenen, und es gibt keine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter. Die EMA hat insgesamt auf dieser Grundlage des Evidenztransfers die Zulassung erteilt.

Lassen Sie mich zum Abschluss zusammenfassen: Mit Nintedanib steht nun erstmals eine evidenzbasierte, sichere und gezielt antifibrotisch wirksame Therapie für Kinder und Jugendliche mit fibrosierenden ILD zur Verfügung, was dazu beiträgt, den hohen therapeutischen Bedarf zu decken. Der Evidenztransfer wurde methodisch korrekt durchgeführt, ist regulatorisch anerkannt, nämlich Grundlage für die Zulassung, und wissenschaftlich begründet. Damit ist der Evidenztransfer aus unserer Sicht die bestmögliche Annäherung an die Beantwortung der Fragestellung in dieser Population. In der Gesamtschau sehen wir daher einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen und freuen uns jetzt auf die gemeinsame Diskussion mit Ihnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Dr. Mehlig, für diese Einführung. – Es ist schade, dass die Kliniker nicht da sind, weil sie, wie gesagt, keine Offenlegungserklärung abgegeben haben. Die Frage der Übertragbarkeit wäre eigentlich der entscheidende Punkt gewesen, den man hier hätte untermauern und diskutieren können. Das ist der entscheidende

Punkt dieses Verfahrens, das Sie korrekt dargestellt haben. Deshalb kann ich die Frage, die ich an die Kliniker richten wollte, wie sie die Übertragbarkeit der Ergebnisse von der Erwachsenenpopulation auf die kindliche oder jugendliche Population einschätzen, jetzt nicht stellen. Ich frage aber: Bänke, IQWiG oder Patientenvertretung, gibt es aus Ihrer Sicht Fragen? – Ich habe als erstes Frau Teupen von der PatV, danach Frau Kunz vom GKV-SV und Frau Preukschat vom IQWiG. Frau Teupen, bitte.

Frau Teupen: Es ist so, dass das IQWiG argumentiert, dass die Operationalisierung des Endpunktes Exazerbationen nicht ausreichend gleich ist. Sie sind etwas unterschiedlich, mal ist es für alle Kriterien, die erfüllt sind. Vielleicht können Sie aus Sicht des Unternehmers darlegen, warum das trotzdem vergleichbar ist an der Stelle und wie sich die Endpunkte unterscheiden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer macht das für den pU? – Frau Dr. Mehlig, bitte.

Frau Dr. Mehlig (Boehringer Ingelheim): Das übernimmt Herr Dr. Raming.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön.

Herr Dr. Raming (Boehringer Ingelheim): Bei den akuten Exazerbationen im Rahmen von Childhood-ILD handelt es sich um schwerwiegende und lebensbedrohliche Ereignisse, die mit einer akuten und bedeutsamen Verschlechterung der Atemwegserkrankung einhergehen. Dabei sind die Kinder in der Regel durch eine Verschlechterung oder Entwicklung von Atemnot, also dem Leitsymptom Dyspnoe, stark beeinträchtigt. Wie bei Erwachsenen sind akute Exazerbationen bei Kindern, die an interstitiellen Lungenkrankheiten leiden, mit deutlich erhöhter Morbidität und Mortalität verbunden.

Nun ist es so, und darauf zielte Ihre Frage ab, dass sich die Operationalisierung bei Kindern und Erwachsenen unterscheidet, wobei in beiden Operationalisierungen die Atemnot, also das Leitsymptom Dyspnoe, eine führende Rolle spielt. Aber im Unterschied zu den Erwachsenen wird bei den Kindern zum Beispiel nicht die Differenzialdiagnose der Herzinsuffizienz, die auch eine Flüssigkeitsansammlung in der Lunge verursachen kann, einbezogen. Auch wird bei den Kindern bezüglich der radiologischen Untersuchung anders vorgegangen. Während bei den Erwachsenen HRCT-Untersuchungen erforderlich sind, reichen bei den Kindern gegebenenfalls, ich sage einmal, einfache Standard-Röntgen-Thorax-Aufnahmen, sodass allein schon aus Strahlenschutzgründen für die Kinder andere Vorgaben gemacht werden. Letztendlich sind aber beide Gruppen, also die Erwachsenen und die Kinder und Jugendlichen, durch die Exazerbation stark beeinträchtigt und in diesem Zustand auch bezüglich ihrer Lebenserwartung eingeschränkt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Raming. – Frau Teupen, ist Ihre Frage beantwortet oder haben Sie eine Nachfrage?

Frau Teupen: Ja, vielen Dank. Ich habe keine Nachfrage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Kunz vom GKV-SV, bitte.

Frau Dr. Kunz: Meine Frage zielte in die gleiche Richtung. Ich hätte eine Nachfrage. Sie haben beschrieben, dass es zwischen den Kindern und den Erwachsenen zwei relevante Unterschiede gibt. Für uns stellt sich jetzt die Frage, ob man auf der Basis der Ergebnisse für die Erwachsenen ausschließen kann, dass diese Kriterien einen maßgeblichen Einfluss auf die Ergebnisse für die Erwachsenen hatten, die jetzt quasi für die Kinder nicht zutreffen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Kunz. – Ich nehme an, das machen Sie wieder, Herr Dr. Raming.

Herr Dr. Raming (Boehringer Ingelheim): Sowohl bei den Erwachsenen als auch bei den Kindern handelt es sich um lebensbedrohliche Ereignisse. Das sind in beiden Fällen Ereignisse, die mit einer hohen Krankheitslast und Bedrohung des Lebens verbunden sind. Es gibt da

keinen Konsens zwischen den pädiatrischen Fachgesellschaften und denen der adulten Medizin, dass das harmonisiert würde. Aber das Leitsymptom Dyspnoe, also die Atemnot, steht im Vordergrund. Insoweit sind beide Definitionen im Prinzip durch eine Verschlechterung der Klinik charakterisiert. Im IQWiG-Bericht klang es ein wenig an, als ließe sich die Exazerbation bei Kindern allein über Surrogate wie Spirometrie, Röntgen-Thorax definieren. Aber diese Untersuchungen sind im Grunde genommen Folge der Verschlechterung der Klinik bei den Kindern. Es ist in keinem Fall so, dass Exazerbationen bei Kindern Zufallsbefunde sind, die zum Beispiel im Rahmen einer Visite erhoben werden, weil sich das Kind sozusagen elektiv im Studienzentrum befindet, sondern das sind Verschlechterungen der Klinik, die dazu führen, dass diese Untersuchungen, die dann gegebenenfalls Surrogatparameter erheben, überhaupt erst erhoben werden. Also im Vordergrund steht die Verschlechterung der Atemwegserkrankung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Raming. – Frau Kunz, Nachfrage?

Frau Dr. Kunz: Nein, Nachfrage nicht. Ich habe das jetzt so verstanden, dass über den Endpunkt die Verschlechterung der Klinik gezeigt wird, aber nicht geprüft werden kann, ob durch die Unterschiede, die bei den Kindern und den Erwachsenen bestehen, ob das bei der Erhebung des Endpunktes beeinflusst wurde. Das habe ich jetzt mitgenommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Frau Preukschat vom IQWiG, bitte.

Frau Preukschat: Ich möchte gern die Gelegenheit nutzen, unsere Bewertung nochmals zu erläutern. Ich werde gleich kurz auf den Punkt der Operationalisierung eingehen, der in unserer Argumentation eigentlich nur ein nachgeordneter Punkt ist. Ich möchte unser Vorgehen auch deshalb noch einmal erläutern, da einige Stellungnehmer, die heute nicht teilnehmen können, konkret Professor Schupp, Professor Griesse und Dr. Schwert, unser Bewertungsergebnis mit doch sehr drastischen Worten in der Stellungnahme kommentiert haben. Dafür möchte ich zunächst darauf schauen, wo wir herkommen, und zwar beruhte die Ableitung des Zusatznutzens für Erwachsene im Anwendungsgebiet der progredient fibrosierenden ILD maßgeblich auf dem Endpunkt akute Exazerbationen oder Tod. Wir hatten dort trotz der seltenen Erkrankung bei den Erwachsenen fast 700 Patienten eingeschlossen. Die Anteile der Patienten mit Ereignis lagen bei den Erwachsenen in diesem Endpunkt bei 14 Prozent versus 20 Prozent im Vergleichsarm.

Bei den Kindern und Jugendlichen sehen wir nun in der vorliegenden sehr kleinen Studie glücklicherweise keine Todesfälle und insgesamt nur einen Patienten mit Exazerbation. Diese Exazerbation trat unter Nintedanib auf. Unter BSC gab es keine Exazerbation. Ob das an der Operationalisierung liegt, wie das da hineinspielt, wissen wir nicht, ist im Prinzip aber auch ein nachgeordneter Punkt. Wir haben hier keinen Hinweis in irgendeine Richtung für einen Effekt bei dem Endpunkt akute Exazerbation oder Tod bei den Kindern.

Wir verstehen grundsätzlich die Situation, dass die Erreichung einer ausreichend großen Anzahl an Ereignissen in diesem Endpunkt in einer RCT in der vorliegenden Situation einer seltenen Erkrankung nicht aussichtsreich erscheint. Das klang in einzelnen Stellungnahmen so, als hätten wir da irgendwelche Forderungen gestellt, die analog zu den Erwachsenen wären. Deshalb möchte ich gerne noch einmal darauf eingehen, was alternative Daten wären, die uns jetzt als Evidenzanker für einen Evidenztransfer dienen könnten. Das wäre beispielsweise ein nicht randomisierter historischer Vergleich. Der liegt uns aber auch nicht vor. So etwas haben wir durchaus in der Vergangenheit, ich verweise auf Asfotase, schon einmal anerkannt. Solche Daten könnten auch einen Evidenztransfer stützen. Das heißt, wir bräuchten Daten aus Registern, die zeigen, dass Kinder unter Nintedanib langfristig deutlich weniger Exazerbationen erleiden oder deutlich später versterben, als dies in der Vergangenheit unter BSC in historischen Daten der Fall war. Daten dieser Art wurden nicht vorgelegt. Ich hoffe aber, dass sie noch generiert werden und dass es zumindest zum Überleben geeignete historische Daten gibt, die man daneben legen könnte.

Was könnten Daten sein, die Stand heute Aussagen zum Zusatznutzen bei Kindern ermöglichen? Der Endpunkt Lungenfunktion wurde schon erwähnt. Daten zur forcierten Vitalkapazität waren auch Zentrum des Zulassungsverfahrens. Hier haben wir die Situation, das haben wir bei den Erwachsenen umfangreich diskutiert, dass wir keine geeignete Surrogatvalidierung für diesen Endpunkt vorliegen haben. Das heißt, dass wir alle weiteren Daten – die ganze Extrapolationsanalyse des Zulassungsverfahrens bezieht sich auch auf diesen Endpunkt – nicht heranziehen können, weil dieser Endpunkt für uns kein hinreichend geeignetes valides Surrogat ist.

Wenn ich das jetzt aber beiseitelasse und sage, wir schauen trotzdem einmal, was in diesem Endpunkt passiert. Da sehen wir in den Daten, wir sind auch in diesem Endpunkt weit ab jeder Signifikanz. Wir sehen eine leichte Tendenz für eine Verbesserung unter Nintedanib. Aber weil man auch hier aufgrund der seltenen Erkrankung nicht genügend Power hatte, hat man nachvollziehbarerweise diesen Extrapolationsansatz gemacht. Das ist im Prinzip nichts anderes als gewichtete Metaanalysen von geprüften Daten zu Kindern und Erwachsenen. Auch solche Analysen würden wir immer im Detail prüfen, wenn sie für einen aus unserer Sicht geeigneten Endpunkt vorliegen, was der Endpunkt forcierte Vitalkapazität aber leider nicht ist. Das noch einmal insgesamt zu der Datenlage.

Wir haben keinen Angriffspunkt bei uns – und da ist diese Frage der Operationalisierung nur ein Nebenschauplatz –, den Zusatznutzen von Erwachsenen auf Kinder zu übertragen. Ich möchte an dieser Stelle nicht unerwähnt lassen, dass diese Extrapolationsanalyse doch international auch sehr unterschiedlich interpretiert wird. Die FDA hat beispielsweise die Zulassung abgelehnt, weil sie gesagt hat, diese Analyse führt nur dann zu einem relevanten Effekt, wenn man sehr viele Daten von den Erwachsenen hineinrechnet und die so hoch gewichtet, dann kommt man irgendwann zu einem Effekt bei den Kindern in der forcierten Vitalkapazität – das jetzt einmal ganz naiv kurz dargestellt. Sie sagt, das ist wegen der unterschiedlichen Ätiologie und dem doch anderen natürlichen Verlauf, der anderen Prognose, wenn man Erwachsene und Kinder nebeneinander legt, nicht gerechtfertigt. Das heißt, ohne dass wir diese Analyse im Detail geprüft haben, weil sie einen für uns nicht relevanten Endpunkt adressiert, doch meinerseits die Anmerkung, diese Analyse wird sehr kritisch diskutiert. Daran schließt sich jetzt meine Frage an den Hersteller an. Die FDA hat den Zulassungsantrag abgelehnt. Der Bericht dazu ist öffentlich zugänglich. Sie haben einen sogenannten Complete Response Letter erhalten. Was tun Sie, um diese Zweifel der FDA auszuräumen? Welche Daten wollen Sie vielleicht nachbessern? Sind das vielleicht auch Daten, die uns im Nutzenbewertungsverfahren in Zukunft helfen könnten? – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Preukschat. – Frau Mehlig, bitte.

Frau Dr. Mehlig (Boehringer Ingelheim): Hierzu möchte sich Frau Miede äußern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Frau Miede.

Frau Miede (Boehringer Ingelheim): Ich möchte zunächst zusammenfassen, was genau für eine Extrapolationsanalyse hier gemacht wurde, wie Sie schon gesagt haben, in Bezug auf die FVC. Insgesamt ist diese Extrapolationsanalyse gemäß der ICH-Guideline E11A erstellt worden. Das heißt, man hat sich hier an dieser Guideline orientiert, weil, wie schon gesagt, die Sample Size für einen randomisierten Trial, der auch efficacy gezeigt hätte, da hätten wir über 300 Patienten benötigt. Das ist basierend auf den Zahlen, die Frau Mehlig eingangs erwähnt hat, ungefähr das Zehnfache von dem oberen Limit, das sie genannt hat. Bei dieser Extrapolationsanalyse wurde, wie in der Guideline erwähnt, ein präspezifiziertes Gewicht vorher festgelegt. Das wurde mittels eines Expertengremiums festgelegt, was auch einer fundierten und State-of-the-Art-Erhebung gefolgt ist, dem sogenannten SHELF-Elicitation-Framework.

Das heißt, da hat eine Gruppe von Experten ein präspezifiziertes Gewicht festgelegt. In diesem Fall waren das 56 Prozent. Genauso hat man, wie in der Guideline festgelegt, vorab ein

Evidenzlevel festgelegt. Der betrug 90 Prozent. Außerdem haben wir diverse Sensitivitätsanalysen inklusive einer Tipping-Point-Analyse erstellt. Das wird auch in der Guideline gefordert, sodass man nicht nur anhand dieser präspezifizierten Werte sieht, wie die Ergebnisse sind, sondern auch Sensitivitätsanalysen für andere Gewichte und andere Evidenzlevel hinterher sehen konnte.

Basierend auf den Daten, die wir dann hatten, ergab diese Extrapolationsanalyse, dass mit einer Wahrscheinlichkeit von 90 Prozent, das war der vorher festgelegte Evidenzlevel, Nintedanib der Standardbehandlung überlegen ist. Um den Evidenzlevel von 90 Prozent zu erreichen, war lediglich ein Gewicht von 28 Prozent der Erwachsenendaten erforderlich, lag also noch deutlich unter dem vorher präspezifizierten Gewicht von 56 Prozent. Bei den 56 Prozent war es ein Evidenzlevel von 95,5 Prozent. Das heißt, wir haben versucht, das maximal Mögliche in dieser ultra-seltenen Erkrankung herauszuholen. Wir haben eine randomisierte Studie gemacht, was auf jeden Fall besser ist als eine einarmige Studie, dann anhand der ICH-Guideline diese Extrapolationsanalyse mit Abstimmung der EMA. Das war vorher im Pädiatrischen Entwicklungsplan festgelegt, das wurde vorher mit der EMA besprochen, und haben dies dann entsprechend durchgeführt. Die EMA hat diesem zugestimmt.

Um noch auf den letzten Punkt, den Sie genannt haben, einzugehen: Welche Daten sind jetzt noch vielleicht im Nachgang? Bekommen wir noch? Im Moment läuft noch die InPedILD-ON. Das ist die Extension-Studie, wo die Patienten weiterbehandelt werden. Da wird die finale Analyse voraussichtlich Anfang nächsten Jahres verfügbar sein. Es gibt aber schon eine Interimsanalyse sowie eine gepulste Analyse, die auch mit der EMA geteilt wurde. Da haben sich insbesondere in Bezug auf die Sicherheit keine weiteren Risiken etc. ergeben. Also hier haben wir ein sehr konsistentes Bild.

Was ich eben zur Extrapolationsanalyse vergessen habe: Die Ergebnisse, wenn man sich das Einzelergebnis anschaut, also nur die FVC in der InPedILD, da gab es einen Unterschied vom Ausgangswert zu Woche 24 von 1,21 in der FVC Prozent Predicted, was mit allen anderen Werten sehr konsistent ist, die wir ermittelt haben, also zum einen die der Extrapolationsanalyse. Da kam am Ende ein Unterschied von 1,63 heraus. Natürlich ist das Konfidenzintervall bei der InPedILD alleine riesengroß. Das ist klar, weil die Sample Size so klein ist. Aber wenn man dann noch schaut: Es wurde noch rein deskriptiv eine Metaanalyse der Erwachsenendaten gemacht. Da kam ein Behandlungsunterschied von 1,65 heraus bei der Extrapolationsanalyse. Der metaanalytische Predictive Tire war ein 1,69. Also das liegt alles sehr konsistent im gleichen Rahmen, natürlich mit Unterschieden in der Weite der Konfidenzintervalle.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Miede. – Frau Preukschat, Reaktion?

Frau Preukschat: Ja. Vielen Dank für die ausführlichen Erläuterungen zu dieser Extrapolationsanalyse. Wie gesagt, wir haben die nicht im Detail geprüft, weil auch der Endpunkt für uns kein bewertungsrelevanter Endpunkt ist. Wir verwehren uns aber grundsätzlich einem solchen Ansatz nicht. Uns ist aufgefallen, dass bei einem präspezifizierten Gewicht des Priors hier von 0,56 zwar das 80-Prozent-Konfidenzintervall signifikant ist, das uns interessierende 95-Prozent-KI aber nicht und dass auch in diesem Fall 90 Prozent Erwachsenendaten eingehen und nur 10 Prozent Kinderdaten und wir uns fragen, wie viel das dann noch über die interessierende Population der Kinder aussagt bei den doch bestehenden Unterschieden, die wir zwischen Erwachsenen und Kindern sehen und die auch die FDA in der Ätiologie und in der Prognose sieht, ohne jetzt weiter in die Tiefe dieser Daten zu gehen. Ich denke, es ist klar, diese Daten sind sehr unsicher, und wir haben für die Nutzenbewertung derzeit keine Daten, auf deren Basis wir einen Evidenztransfer durchführen und einen Zusatznutzen aussprechen könnten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Preukschat. – Frau Miede zur Replik, bitte.

Frau Miede (Boehringer Ingelheim): Ja, nur einen ganz kleinen Punkt, weil ich nicht weiß, ob das vielleicht richtig verstanden wurde: Das Gewicht, zum Beispiel das präspezifizierte von 56 Prozent, heißt nicht, dass dann nur 44 Prozent der Kinderdaten eingeflossen sind, sondern dieser Base-Ansatz, der gewählt wurde, enthielt eine informative Komponente. Das beinhaltet das Gewicht, diese 56 Prozent, und eine nicht informative Komponente, wodurch diese ganze Verteilung robustifiziert wurde. Diese nicht informative Komponente geht von keinem Behandlungsunterschied aus. Das heißt, das Gegengewicht von in diesem Fall 44 Prozent, liegt auf dieser nicht informativen Komponente. Das heißt, es sind nicht 56 Prozent Erwachsenen-, 44 Prozent Kinderdaten, sondern 56 Prozent informative Komponente, 44 Prozent nicht informative Komponente. Das wollte ich nur noch dazu sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Miede. – Frau Preukschat, möchten Sie das noch einmal kommentieren? Nein? – Danke. Dann schaue ich in die Runde. Gibt es weitere Fragen? – Das sehe ich nicht. Dann gebe ich Ihnen, Frau Mehlig, die Möglichkeit, zusammenzufassen. Wie gesagt, in Ermangelung der Kliniker war das jetzt doch unerwartet schnell, dass wir hier durchgekommen sind. Bitte schön.

Frau Dr. Mehlig (Boehringer Ingelheim): Vielen Dank. Ja, lassen Sie mich aus unserer Sicht knapp zusammenfassen: Wir haben zunächst über die Einordnung des Endpunkts der akuten Exazerbationen, der für diese Patientinnen und Patienten eine plötzliche und schwerwiegende Verschlechterung der Atemwegserkrankung bedeutet, gesprochen. Ich denke, in unserer Diskussion ist deutlich geworden, dass es sich um eine wirklich sehr seltene und schwerwiegende Erkrankung handelt und in diesem Zusammenhang die Evidenzgenerierung tatsächlich schwierig ist. Gleichwohl liegen aber qualitativ hochwertige RCT-Daten für Nintedanib vor, mit denen unter Hinzunahme der bestehenden Evidenz bei Erwachsenen die Wirksamkeit von Nintedanib bei Kindern und Jugendlichen weiter beurteilt werden kann, nämlich mittels der Extrapolationsanalyse, die wir heute im Detail besprochen haben. Voraussetzung für die Übertragung der Evidenz, das wurde auch diskutiert, ist ein vergleichbares klinisches Ansprechen bei Erwachsenen und Kindern. Mit der vorliegenden hochwertigen Evidenz zeigen sich aus unserer Sicht tatsächlich konsistente positive Effekttendenzen auf die Lungenfunktion, die das unterstützen.

Abschließend möchten wir noch einmal festhalten, dass die Übertragung der Evidenz zusammen mit der EMA im konzipierten Prüfplan festgelegt und Grundlage für die Zulassung durch die EMA war. Wir möchten mit Nintedanib etwas dazu beisteuern, dass der sehr hohe therapeutische Bedarf in dieser vulnerablen Patientengruppe gedeckt werden kann. Damit bedanken wir uns und wünschen Ihnen noch alles Gute und weiterhin einen guten Tag.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Mehlig, für diese Zusammenfassung. Herzlichen Dank auch an Sie und Ihr Team. Wir werden das diskutieren, was hier vorgetragen worden ist. Wir bedanken uns, wie gesagt, bei Ihnen und wünschen Ihnen auch einen schönen Resttag. Ich unterbreche die Sitzung bis 13:15 Uhr. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 12:22 Uhr