

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Wirkstoff Nintedanib

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 26. August 2019
von 11:00 Uhr bis 12:02 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Henschel

Frau Dr. Mehlig

Herr Dr. Raming

Frau Dr. Stansen

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG:**

Frau Dr. Stryewski

Frau Dr. Wacker

Angemeldeter Teilnehmer der Firma **Medac GmbH:**

Herr Dr. Johannes

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Roche Pharma AG:**

Herr Jauss

Frau Dr. Julian

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. (DGP):**

Herr Prof. Dr. Behr

Angemeldete Teilnehmer des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Herr Dr. Kumpf

Beginn der Anhörung: 11:00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Schönen guten Morgen, meine Damen und Herren. Ich darf Sie zu unserer heutigen mündlichen Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Absatz 2 unserer Verfahrensordnung zum Wirkstoff Nintedanib zur Behandlung der idiopathischen Lungenfibrose herzlich begrüßen. Im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens sind Stellungnahmen eingegangen, und zwar vom pharmazeutischen Unternehmer Boehringer, von der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, von Roche, von GlaxoSmithKline, von Medac und vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Wegen des Protokolls muss ich die Anwesenheit der angemeldeten Teilnehmer laut Teilnehmerliste feststellen. Vom pharmazeutischen Unternehmer Boehringer sind Herr Dr. Henschel, Frau Dr. Mehlig, Herr Dr. Raming und Frau Dr. Stansen anwesend, von der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin Herr Professor Behr. Von GlaxoSmithKline sind Frau Dr. Stryewski und Frau Dr. Wacker anwesend, dann Herr Dr. Johannes von Medac, weiter von Roche Herr Jauss und Frau Dr. Julian sowie Herr Dr. Rasch und Herr Dr. Kumpf vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller. Darf ich fragen, ob ich irgendjemanden nicht genannt habe? – Dann haben wir die Anwesenheitsliste festgestellt.

Meine Damen und Herren, bevor ich dem pharmazeutischen Unternehmer Gelegenheit zur Stellungnahme gebe, möchte ich vorweg zwei Fragen an die Fachgesellschaft stellen. Erstens: Welche Rolle spielt der Endpunkt „Forcierte Vitalkapazität“ im klinischen Alltag in der Indikation idiopathische Lungenfibrose? Zweitens: Ist die ausschließlich supportive Behandlung der Lungenfibrose im Sinne von Best Supportive Care insbesondere bei leichten Verlaufsformen nach wie vor die adäquate Behandlungsoption? Das wollen wir gleich besprechen.

Aber zunächst gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer Gelegenheit zu seiner Stellungnahme. – Wer macht das von Ihnen? – Herr Henschel, dann haben Sie bitte das Wort.

Ich bitte Sie im Übrigen herzlich, immer nahe ans Mikrofon zu gehen. Dieser Raum zeichnet sich durch eine dramatisch schlechte Akustik aus, und wir sitzen ohnehin so weit entfernt, dass man sich kaum erkennen kann. Also müssen wir uns Mühe geben, dass wir uns jedenfalls gut verstehen. – Bitte schön, Herr Henschel.

Herr Dr. Henschel (Boehringer): Das werden wir versuchen. – Vielen Dank, Herr Zahn, für die freundliche Begrüßung und die Möglichkeit zu einleitenden Worten.

Sehr geehrte Damen und Herren! Damit Sie wissen, wer heute hier aus unserem Team vor Ihnen sitzt, möchte ich vorab kurz meine Kolleginnen und Kollegen vorstellen. An meiner rechten Seite sitzt Frau Dr. Julia Mehlig; sie betreut im Team Health Technology Assessment das Dossier von Nintedanib. Neben Frau Mehlig sitzt Frau Dr. Wiebke Stansen; sie vertritt heute unsere Biostatistik. Außerdem sitzt zu meiner linken Seite Herr Dr. Burkhard Raming; er betreut vonseiten der medizinischen Fachabteilung dieses Projekt.

Nun möchte ich zu den eigentlichen inhaltlichen Themen kommen. Mit nun etwas mehr als vier Jahren ist es bereits einige Zeit her, dass das Arzneimittel Ofev mit dem Wirkstoff Nintedanib in diesem Kreis zum ersten Mal diskutiert wurde. Deswegen möchte ich kurz auf die Indikation „Behandlung der idiopathischen Lungenfibrose“ eingehen.

Die idiopathische Lungenfibrose ist eine seltene, chronisch progrediente Erkrankung, die bei der Mehrheit der Patienten innerhalb weniger Jahre zum Tode führt und für die es bis vor einigen Jahren

keine spezifische Therapie gab. Idiopathische Lungenfibrose ist besonders charakterisiert durch den irreversiblen Verlust der Lungenfunktion. Dieser führt zu fortschreitenden Einschränkungen der alltäglichen Leistungsfähigkeit und zu beeinträchtigenden Symptomen wie ausgeprägter Luftnot. Neben diesen Einschränkungen ist die akute Exazerbation eine schwerwiegende Komplikation dieser Erkrankung. Bei einer solchen akuten Exazerbation verschlimmert sich die Luftnot der Patienten deutlich. In der Folge führt dies zu einer erheblichen Verschlechterung der klinischen Situation der Patienten. Für die Mehrheit dieser Patienten führt eine solche Exazerbation zur Hospitalisierung. Viele dieser Patienten müssen intubiert und beatmet werden. Das Risiko, innerhalb eines Jahres nach einer solchen Exazerbation zu versterben, liegt bei 80 bis 90 Prozent.

Bereits in der ersten Bewertung dieses Orphan Drugs hat der G-BA Nintedanib einen quantifizierbaren Zusatznutzen zugesprochen. Dieser ergibt sich entsprechend den Tragenden Gründen insbesondere aus Vorteilen hinsichtlich der Zeit bis zur ersten adjudizierten akuten Exazerbation, unterstützt durch positive Ergebnisse bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Beruhte die erste Nutzenbewertung noch auf den beiden randomisierten Zwillingstudien INPULSIS 1 und INPULSIS 2, haben wir im vorgelegten Dossier mit der Studie 1199.187 neue Evidenz in diese Re-Bewertung aufgenommen. Die Metaanalyse dieser nunmehr drei RCTs bekräftigt dabei die bereits gezeigten Ergebnisse. Auf Basis dieser drei RCTs sehen wir nun einen Beleg für den Zusatznutzen für die Zeit bis zur ersten adjudizierten akuten Exazerbation als schwerwiegendes Symptom mit einer Risikoreduktion von etwa 70 Prozent und Hinweise für die Verbesserung bei der Lebensqualität. Außerdem sehen wir mit einer Reduktion des Risikos zu versterben um circa 35 Prozent ein klares Signal bei der Verlängerung im Gesamtüberleben; dies ist knapp nicht signifikant.

Bei den Nebenwirkungen zeigen sich insbesondere im Bereich des Gastrointestinaltrakts und dort insbesondere bei den Diarrhöen Nachteile. Die meisten dieser Diarrhöen lassen sich jedoch nach ihrem Auftreten unseres Wissens durch Ernährungsanpassung oder gezielte Medikation in den Griff bekommen.

Werfen wir an dieser Stelle einen kurzen Blick auf die Nutzenbewertung des IQWiG. Das IQWiG bezog neben den bereits beschriebenen drei RCTs noch zusätzlich die randomisierte Phase-II-Studie TOMORROW in die Nutzenbewertung ein. In dieser Studie entsprach das Dosierungsschema noch nicht ganz dem der finalen Fachinformation. Aus diesen nunmehr vier RCTs leitet das IQWiG ebenfalls Belege ab, ebenfalls für die Zeit bis zur ersten adjudizierten akuten Exazerbation als schwerwiegendes Symptom mit dem Ausmaß beträchtlich. Für das patientenberichtete Instrument PGI-C wurde zwar das Response-Kriterium vom IQWiG akzeptiert; jedoch wurde das signifikante Ergebnis des Endpunkts nicht zur Ableitung des Zusatznutzens verwendet, da die obere Konfidenzintervallgrenze nicht gering genug war. Die nicht schwerwiegenden Nebenwirkungen im Bereich des Gastrointestinaltrakts wurden vom IQWiG bei der Herabstufung des Zusatznutzens angeführt.

In der Summe kommt das IQWiG zu einem Beleg für einen geringen Zusatznutzen. Wenn wir uns die Evidenzbasis von Nintedanib in diesem Orphan-Drug-Setting anschauen, so reden wir über eine Evidenz von circa 1.200 Patienten mit drei RCTs oder, wenn man dem Vorgehen des IQWiG folgt und die TOMORROW-Studie hinzunimmt, über Evidenz von circa 1.350 Patienten. Für ein Orphan-Drug-Setting sind das aus unserer Sicht große Zahlen. Bei der Betrachtung aller Studien fällt auf, dass wir über die Studien hinweg konsistente Effekte sehen, insbesondere bei der Verlängerung des Gesamtüberlebens.

Nach den Erläuterungen zum Beschluss von 2015 zu unserem Dossier und zur IQWiG-Nutzenbewertung würde ich jetzt gerne an Frau Dr. Mehlig übergeben, bevor ich dann abschließend zusammenfasse. Sie möchte kurz auf die zusätzlichen in unserer Stellungnahme eingereichte Analyse eingehen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Bitte schön, Frau Mehlig.

Frau Dr. Mehlig (Boehringer): Vielen Dank. – Sehr geehrte Damen und Herren! Die Hinzunahme der TOMORROW-Studie, wie im IQWiG-Bericht erfolgt, erachten wir prinzipiell als gangbaren Weg, um die Evidenz aus randomisierten Studien weiter zu erhöhen. Deshalb haben wir das Vorgehen des IQWiG zum Anlass genommen, das Design in der TOMORROW-Studie noch einmal genauer zu prüfen. Dabei kommen wir zu dem Schluss, dass es ebenfalls aufschlussreich sein könnte, auch denjenigen Studienarm der TOMORROW-Studie metaanalytisch zu betrachten, der direkt mit der reduzierten Dosierung von zweimal 100 mg beginnt. Diese reduzierte Dosierung ist gemäß der Fachinformation Teil der qualitätsgesicherten Anwendung von Nintedanib, wenn die initiale Dosierung nicht vertragen wird.

Die von uns zusätzlich in unserer Stellungnahme vorgelegte Analyse, die auch diesen weiteren Studienarm berücksichtigt, würde nun die Anzahl der analysierten Patienten im Vergleich zum Vorgehen des IQWiG um weitere 6 Prozent erhöhen. In der Summe wären dies 1.430 Patienten. Die Ergebnisse der Metaanalyse zeigen weiterhin konsistente Effekte, insbesondere im Gesamtüberleben, diesmal statistisch signifikant. Deshalb ist diese Analyse aus unserer Sicht ein weiterer starker Indikator dafür, dass Ofev einen relevanten Effekt im Gesamtüberleben zeigt. – Jetzt möchte ich noch einmal kurz an Herrn Henschel abgeben.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Bitte schön, Herr Henschel.

Herr Dr. Henschel (Boehringer): Vielen Dank, Frau Mehlig. – Damit möchte ich gern knapp zusammenfassen. Nintedanib zeigt aus unserer Sicht einen beträchtlichen Zusatznutzen. Dieser begründet sich insbesondere auf der Zeit bis zur ersten adjudizierten akuten Exazerbation und Vorteilen bei der Lebensqualität bei insgesamt vertretbarem Nebenwirkungsprofil. Außerdem deuten die starken Effekte von Nintedanib bei den Exazerbationen und bei der Zeit bis zum Tod konsistent darauf hin, dass Nintedanib einen Effekt im Gesamtüberleben hat. Dies wurde durch die Analyse von Frau Mehlig, die sie gerade beschrieben hat, zusätzlich unterstützt. – Herzlichen Dank.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Henschel. – Wir kommen dann zur Reihe der Fragen. Ich hatte mit einer Frage begonnen. Vielleicht kann Herr Professor Behr darauf eingehen. – Muss ich die Frage wiederholen, Herr Professor Behr?

Herr Prof. Dr. Behr (DGP): Vielen Dank, Herr Zahn. – Nein. Ich glaube, das ist nicht notwendig. Sie hatten die für unsere Seite sehr wichtige Frage der klinischen Bedeutung der forcierten Vitalkapazität aufgeworfen.

Dazu zunächst Folgendes: Was ist die forcierte Vitalkapazität? Das ist ein Messparameter der Lungenfunktion, der das atembare Lungenvolumen des Patienten widerspiegelt. Der große Vorteil dieses Parameters besteht darin, dass er sehr einfach und sehr gut reproduzierbar genau messbar ist und mit der Pathobiologie des Krankheitsgeschehens insbesondere bei der Lungenfibrose eng assoziiert ist. Bei der Lungenfibrose kommt es ja zu einer Vernarbung der Lungenbläschen und damit zu einer Schrumpfung und Volumenabnahme der Lunge, und genau dies widerspiegelt sich in den Lungenfunktionsverläufen. Das heißt, wir sehen bei den Patienten, wenn wir sie seriell testen, dass im Laufe der Zeit das Lungenvolumen abnimmt.

Die Geschwindigkeit, mit der das Lungenvolumen abnimmt, ist mit der Prognose des Patienten assoziiert. Es gibt zahlreiche Studien, die dies belegen. Ich zitiere hier noch einmal die Studie von du Bois, bereits von 2011, der die Analyse an einem Patientengut aus einer Arzneimittelstudie durchgeführt

hat, die negativ verlaufen war: Es zeigte sich, dass ein Abfall der forcierten Vitalkapazität im Range von 5 bis 10 Prozent der Vorhersagewertes innerhalb von 24 Wochen mit etwa einer Verdoppelung des Mortalitätsrisikos einhergeht und ein Abfall von über 10 Prozent im gleichen Zeitraum von 24 Wochen mit einer Verachtfachung des Mortalitätsrisikos.

Die klinische Anwendung der forcierten Vitalkapazität erfolgt nicht im Sinne einer Diagnose. Das heißt, der Patient kann bei Diagnosestellung eine normale oder sogar eine übernormale forcierte Vitalkapazität im Vergleich zu der Sollpopulation haben. Wir wissen ja im Einzelfall nicht, ob der Patient von einer Vitalkapazität von 110 Prozent des Vollwertes kommt oder nur von 90 Prozent. Das ist beides möglich, es ist beides normal. Aber wenn wir einen Messwert von meinetwegen 85 Prozent haben, dann wissen wir nicht, ob er schon 15 Prozent verloren hat oder ob das vielleicht sein normaler Ausgangswert ist. Das heißt, für die Diagnosestellung ist dieser Befund relativ wenig relevant. Er gibt uns einen Hinweis auf die Schwere der Erkrankung bei Beginn: Wenn die Vitalkapazität schon deutlich eingeschränkt ist, dann wissen wir, dass der Patient schon ein fortgeschrittenes Krankheitsbild hat. Der wichtige Ansatz hierbei ist die serielle Messung und die Messung im Verlauf. Hierzu gibt es eben die entsprechenden Daten, die sehr gut immer wieder reproduzierbar gezeigt haben: Ein Abfall der Vitalkapazität ist mit einer erhöhten Mortalität in diesem Patientengut assoziiert.

Jetzt kann man fragen: Warum hat sich das dann in den Studien nicht so gezeigt? Hierzu muss man ergänzen, dass die Studien der wirksamen Medikamente – Nintedanib gehört dazu – numerisch immer einen positiven Effekt in Richtung einer Senkung der Gesamtmortalität zeigten, wenn ein entsprechender Effekt auf die forcierte Vitalkapazität nachweisbar war. Die Studien waren einfach vom Design her nicht dafür ausgelegt, hierfür ein statistisch signifikantes Ergebnis zu liefern. Aber es zeigt sich jetzt eben aus Registerstudien, zum Beispiel aus Australien, aber auch mit einer erst kürzlich publizierten Studie von Dempsey über das amerikanische Gesundheitswesen. Hier wurden aus dem Medicare-System heraus 1.255 Patienten ohne und 1.255 Patienten mit antifibrotischer Therapie betrachtet. Man hat behandelte versus nicht behandelte Patienten betrachtet und einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil in den ersten beiden Jahren der Therapie gesehen.

Es zeichnet sich also ab, dass sich in der klinischen Anwendung diese Assoziation zwischen Progression im Sinne eines Abfallens der forcierten Vitalkapazität und entsprechender Mortalitätsänderung dann auch darstellen lässt. – So viel zur ersten Frage. Soll ich, weil ich hierzu schon Wortmeldungen erzeugt habe, zuerst auf Wortmeldungen eingehen oder gleich die zweite Frage beantworten?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Nehmen Sie die zweite Frage auch noch hinzu.

Herr Prof. Dr. Behr (DGP): Die zweite Frage war, ob Best Supportive Care für leichte Formen der idiopathischen Lungenfibrose angemessen sein kann oder ob immer eine antifibrotische Therapie durchzuführen ist. Hierzu muss man sagen: Die idiopathische Lungenfibrose per se ist eine schwerwiegende Erkrankung. Wir wissen, dass nach Diagnosestellung die mediane Überlebenszeit zwei bis vier Jahre beträgt. Das heißt, die Hälfte der Patienten verstirbt in diesem Zeitraum nach der Diagnosestellung. Insofern ist „eine leichte Form idiopathischer Lungenfibrose“ meines Erachtens eine schwierige Begrifflichkeit. Es ist immer eine schwerwiegende Erkrankung, die in den meisten Fällen im Zeitverlauf dann zum Tode führen kann, durch Lungenbeteiligung bzw. durch den Verlust der Lungenfunktion. Dementsprechend sind die Leitlinienkommissionen, sowohl die internationale als auch die deutsche Leitlinienkommission, zu dem Schluss gekommen, dass Patienten, bei denen die Diagnose sicher gestellt ist, eigentlich eine entsprechende antifibrotische Therapie angeboten bekommen müssen. Nun muss man auch sagen, dass es natürlich Fälle im klinischen Alltag gibt, bei denen ein

Zufallsbefund vorliegt, wenn man aufgrund einer CT-Untersuchung Veränderungen der Lungenstruktur sieht, ohne dass der Patient überhaupt irgendwelche Beschwerden hat. Natürlich ist anzumerken, dass hier individualisierte Vorgehensweisen mit dem Patienten besprochen werden können. Wenn aber die Diagnose sicher gestellt ist, dann ist aus meiner Sicht das Angebot einer antifibrotischen Therapie heute der therapeutische Standard.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Behr. – Frau Teupen, bitte.

Frau Teupen: Vielen Dank. – Wir haben eine Frage zur Lebensqualität. Sie haben ja gesagt, dass Nintedanib die Lebensqualität der Patienten verbessert. Nun kommt das IQWiG zu der Aussage, dass es in diesem Bereich keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen gibt, weil die Ergebnisse zwar in Einzelstudien signifikant waren, aber bezogen auf Hedges g keine gleichgerichteten Effekte bezüglich des Irrelevanzbereiches gegeben sind. Können Sie dazu etwas sagen? Wie ist Ihre Einschätzung?

Herr Prof. Dr. Behr (DGP): Zur Lebensqualität hatte ich jetzt nicht berichtet; ich hatte Mortalität und FVC berichtet. Zur Lebensqualität lässt sich Folgendes sagen: Die Instrumente, die uns zur Verfügung stehen, um die Lebensqualität zu messen, haben eine hohe Variabilität und sind oft für serielle Messungen nicht gut validiert. Das heißt, die Aussagen bezüglich Lebensqualität sind schon methodisch bedingt nicht so akkurat wie zum Beispiel für die forcierte Vitalkapazität.

In Bezug auf den klinischen Alltag kann ich Ihnen als ein klinisch tätiger Arzt, der viele solche Patienten betreut, sagen, dass die Lebensqualität im Laufe der Zeit bei Patienten, die behandelt werden, stabilisiert werden kann, während wir sehen, dass Patienten, die eben unbehandelt sind oder sich progredient verhalten, sehr schnell an Lebensqualität abnehmen. Das zeigt sich auch in einer von uns anhand einer Registerstudie veröffentlichten Publikation aus dem letzten Jahr mit mir als Letztautor und Professor Kreuter als einer der Erstautoren. Dabei haben wir gesehen, dass die Änderung der Vitalkapazität einen direkten Zusammenhang auch mit der Lebensqualität hat. Das heißt, wenn die Vitalkapazität abfällt, dann verschlechtert sich auch die Lebensqualität, und im Umkehrschluss: Können wir also die forcierte Vitalkapazität stabilisieren, so stabilisiert sich auch die Lebensqualität.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Ergänzungsfrage? – Frau Teupen.

Frau Teupen: Die Frage ist vielleicht auch an den Unternehmer gerichtet, weil Sie die Daten ja erhoben haben. Ich hoffe, der Fragebogen ist dafür auch validiert.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Wer macht das bei Ihnen? – Frau Dr. Mehlig.

Frau Dr. Mehlig (Boehringer): Sie sprachen es ja schon an: In den Studien wurden Daten mithilfe verschiedener Instrumente erhoben. In der Gesamtbetrachtung zeigen diese Endpunkte einen Effekt zugunsten von Nintedanib, entweder in Form eines statistisch signifikanten Effekts oder eines numerischen Trends. Wir haben jetzt in der Stellungnahme noch weitere Analysen vorgelegt, sowohl zum SGRQ als auch zum PGI-C, die diesen Effekt weiter bestätigen. Beim SGRQ, den Sie auch schon ansprachen, zeigt sich ein positiver Effekt auf die Lebensqualität auf Basis der gepoolten INPULSIS-Studien nicht statistisch signifikant. Wenn man sich jedoch den erweiterten Studienpool anschaut, aufbauend auf der Vorgehensweise des IQWiG, dann zeigt sich auch hier ein statistisch signifikanter Effekt.

Zusätzlich kann ich an dieser Stelle auch noch etwas zum PGI-C ergänzen. Auch hier hatten wir eine weiterführende Analyse vorgelegt und hatten auf Basis des IQWiG-Berichts auch noch einmal die Robustheit des Effekts beim PGI-C weiter überprüft. Zum einen haben wir zusätzlich zur präspezifi-

zierten Responderanalyse mit der Stellungnahme eine weitere Auswertung zu den PGI-C-Respondern vorgelegt, also demjenigen Anteil der Patienten, die eine Verbesserung berichteten. Auch hier zeigt sich ein positiver Effekt von Nintedanib. Zum anderen kann man auch analog dazu denjenigen Anteil der Patienten betrachten, die eine schwerwiegende Verschlechterung berichteten. Das ist insbesondere vor dem Hintergrund der Einordnung in schwerwiegend versus nicht schwerwiegend, die im IQWiG-Bericht erfolgt, relevant. Bei dieser Analyse zeigt sich, dass der Anteil der Patienten, die von einer Veränderung zum viel Schlechteren oder sehr viel Schlechteren berichteten, unter Nintedanib mit etwa 5 versus 10 Prozent deutlich kleiner war als in der Kontrollgruppe.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Frau Wenzel-Seifert, bitte.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich möchte doch noch einmal auf das Gesamtüberleben eingehen. Herr Henschel führte vorhin aus, dass die Exazerbationen mit einem sehr hohen Mortalitätsrisiko auftreten. Nun haben Sie eigentlich bei der Exazerbation hier einen ziemlich robusten Effekt; ein Hazard Ratio von 0,19 ist ja schon eindrucksvoll. Da ist es durchaus erstaunlich, dass sich dies überhaupt nicht im OS widerspiegelt, jedenfalls in dem Studienpool, den das IQWiG betrachtet hatte. Dies ist zwar numerisch, aber eben nicht statistisch signifikant. Es ist doch ein ziemlich großer Studienpool, was die Patientenzahl anbetrifft.

Diese Diskrepanz zwischen dem Effekt auf die Exazerbationen und das OS hätte ich doch gerne einmal beleuchtet: Welche Bedeutung haben denn die Exazerbationen? Sind es vielleicht alte Daten zur Mortalität, ist es möglich, dass die mit den Exazerbationen einhergehende Mortalität gar nicht mehr so ausgeprägt ist, weil man das inzwischen auch durch supportive Maßnahmen doch recht gut adäquat in den Griff bekommen kann, oder wie lässt sich das erklären?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Henschel, bitte.

Herr Dr. Henschel (Boehringer): Ich erwähnte gerade, dass diese Sterblichkeitsrate von 80 bis 90 Prozent nach einer ersten akuten Exazerbation eben im ersten Jahr auftritt. Wir sehen ja über die Studie hinweg wirklich konsistente Effekte beim Gesamtüberleben; die Effektschätzer liegen alle auf der gleichen Seite. Wenn wir diese Sensitivitätsanalyse betrachten, die wir eben genommen haben, um den Studienpool zu vergrößern, wenn wir den Arm der TOMORROW-Studie mit hinzuziehen, der nach Fachinformation eher leicht unterdosiert ist, dann sehen wir eben auch ein signifikantes Ergebnis in der Größenordnung von 35, 38 Prozent. – Zu den Signifikanzen kann möglicherweise Frau Stansen aus unserer Biostatistik noch etwas sagen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Bitte schön, Frau Stansen.

Frau Dr. Stansen (Boehringer): In unserem Dossier haben wir ein Modell mit individuellen Patientendaten verwendet. Wir haben dort knapp die Signifikanz nicht gesehen. – Einen Moment bitte.

(Frau Dr. Wenzel-Seifert: Vielleicht kann Herr Professor Behr noch etwas dazu sagen! Es war ja eine klinische Fragestellung!)

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Professor Behr, vielleicht noch mal zwischendurch?

Herr Prof. Dr. Behr (DGP): Ja, sehr gerne. – Die akute Exazerbation ist für den Patienten immer eine sehr belastende Situation, und es gibt bisher keine Therapie dieser akuten Verschlechterung. Wir verstehen heute die akute Exazerbation ähnlich, wie wir ein akutes Lungenversagen interpretieren, nur dass die Lunge eines Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose sehr viel anfälliger ist, sodass

Reize oder Situationen, die bei einem gesunden Menschen nicht zu einer solchen Reaktion führen, bei ihm diese akute Exazerbation auslösen.

Fakt ist, dass Patienten, die ein akutes Exazerbationereignis durchleben, immer auf einer klinisch deutlich schlechteren und auch hinsichtlich der Lebensqualität schlechteren Situation herauskommen, selbst wenn sie es überleben. Die Mortalität der akuten Exazerbation ist sehr hoch. Wir haben in der klinischen Praxis, gerade in den Wintermonaten, wenn dann auch Infekte so etwas triggern können, die Situation, dass wir wirklich immer wieder Todesfälle auf unseren Intensivstationen sehen. Die Sechs-Monats-Mortalität oder Drei-Monats-Mortalität liegt bei etwa 50 Prozent und die Zwölf-Monats-Mortalität bei etwa 80 bis 90 Prozent. Nun ist es natürlich so, und da gebe ich Ihnen recht: Schon durch die bessere Erkennung der Erkrankung haben Patienten, die noch keine so schwere Einschränkung der Lungenfunktion aufweisen, wenn die akute Exazerbation stattfindet, natürlich die Chance, auf einem Niveau herauszukommen, das es ihnen erlaubt, etwas länger zu überleben. Aber wir sehen dann auch Patienten, die mehrere tiefe Exazerbationen hintereinander haben und dann auch insgesamt einen eher ungünstigen Verlauf nehmen.

Hinsichtlich der Frage, die Sie jetzt aufgeworfen haben, warum sich die Exazerbationseffekte nicht in der Mortalität widerspiegeln, ist es tatsächlich so, nach meiner Kenntnis jedenfalls, dass Patienten in den Studien, die eine Exazerbation hatten, die als schweres unerwünschtes Ereignis klassifiziert wurde, auch tatsächlich eine sehr hohe Mortalität hatten. Patienten, die eine akute Exazerbation hatten, die nicht als schweres unerwünschtes Ereignis klassifiziert wurde, hatten eine günstigere Überlebensrate. Also, es gibt hierbei tatsächlich Unterschiede, sodass sich also nicht alle akuten Exazerbationen eins zu eins in die Mortalität übersetzen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Wenzel-Seifert, Nachfrage?

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ja. – Ich habe mir jetzt gerade nebenbei noch einmal die Zahlen angeguckt. Es sind natürlich auch bei den Exazerbationen keine sehr hohen Eventzahlen. Sie haben in den beiden Studien, was ja nachvollziehbar ist, auch nicht Patienten im sehr fortgeschrittenen Stadium, sondern sie haben bei Einschluss ja immer noch eine FVC von über 50 Prozent gehabt. Andernfalls könnte man, wenn das Kind schon in den Brunnen gefallen ist, wahrscheinlich auch nicht den Fibrose stoppenden oder hemmenden Effekt nachweisen. Aber es kann natürlich sein, dass das etwas länger dauert, dass die Studie für die Herausarbeitung belastbarer Zahlen auch für die Mortalität eben zu kurz war. Läuft sie denn noch weiter, sind da noch weitere Datenschnitte zu erwarten?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Dr. Raming.

Herr Dr. Raming (Boehringer): Die Ereignisrate der INPULSIS-Studien lag in etwa im Rahmen des zu Erwartenden, für akute Exazerbationen im Bereich von 5 bis 15 Prozent pro Jahr mit einer Risikoreduktion von 68 Prozent in der Nintedanib-Gruppe. Wir sehen auch, dass sich die Patienten insgesamt im Verlauf verschlechtern. Die IPF ist eine chronisch progrediente Erkrankung, die auch unabhängig von akuten Ereignissen fortschreitet. Die Patienten verlieren progredient Lungenfunktion. Die Patienten sind tatsächlich weiterverfolgt worden. Etwa 90 Prozent der Patienten aus den INPULSIS-Studien sind in eine Follow-up-Studie, die INPULSIS-ON-Studie, eingeschlossen worden. Die mediane Dauer der Nintedanib-Exposition in der INPULSIS und der INPULSIS-ON-Studie betrug etwa 48 Monate.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Ich frage Frau Stansen noch einmal: Wollen Sie noch etwas dazu sagen, oder hat sich das erledigt?

Frau Dr. Stansen (Boehringer): Ich will da noch etwas zur Mortalität ergänzen. Aus unserer Sicht liefert die gepoolte Analyse auf Basis der individuellen Patientendaten mit dem Fixed Effects-Modell, das wir dem Dossier auch beigelegt hatten, die beste und präziseste Evidenz für die Mortalitätsanalysen und auch die anderen Analysen. Wir haben hier Studien mit vergleichbaren Einschlusskriterien, und das Methodenpapier vom IQWiG erlaubt eben beides, die Anwendung von Fixed-Effects- und Random-Effects-Analysen in Modellen. Wir haben in unserer erweiterten gepoolten Analyse auf Basis der ICD mit Fixed Effects vorgelegt.

Wir möchten noch einmal erwähnen, dass aber die Mortalität auch auf Basis der aggregierten Daten schon signifikant ist. Auch wenn man eine IPD-Studie mit zufälligem Faktor rechnen würde, ergäbe sich eine statistische Signifikanz bei den Mortalitätsanalysen im erweiterten Studienpool.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Köhler.

Herr Dr. Köhler: Hier wird ja auf den Effekt der zeitlichen Verschiebung der Exazerbationen rekurriert: Was sehen Sie als Kliniker, Herr Professor Behr, als Hauptursache dieser Exazerbationen – Sie sprachen zum Beispiel von Infektionen im Winterhalbjahr –, und wie verträgt sich das mit dem Wirkmechanismus der Substanz?

Herr Prof. Dr. Behr (DGP): Vielen Dank für die Frage. Meines Erachtens kann man dies heute noch nicht sicher beurteilen. Wir wissen, dass etwa zwei Drittel der Exazerbationen als idiopathische Exazerbationen auftreten, bei denen wir also keinen Auslöser festmachen können. Bei etwa einem Drittel der Exazerbationen glauben wir einen Zusammenhang mit Auslösern herstellen zu können. Das heißt, in Bezug auf die Frage, die Sie gestellt haben, ist das für etwa ein Drittel der akuten Exazerbation zutreffend. Zwei Drittel bleiben in ihrer Ätiologie völlig ungeklärt, und auch bei denjenigen, bei denen wir eine Infektion sehen, können wir nur vermuten, dass das die Ursache oder ein Trigger ist. Das, was ich gesagt habe, dass diese vulnerable Lunge sozusagen durch entsprechende Auslöser dann in diese akute Exazerbation hineinrutscht, ist ein Konstrukt; das ist keine evidenzbasierte Wahrheit.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich habe eine Frage zu der nachgereichten Metaanalyse unter Einbeziehung des 100-mg-Arms der TOMORROW-Studie, aus der Sie einen Vorteil beim Gesamtüberleben ableiten; Sie hatten es eingangs schon kurz erwähnt. Dazu frage ich sowohl Sie als pharmazeutischen Unternehmer als auch Herrn Professor Behr, dem diese Stellungnahme natürlich nicht vorliegt: Wie sehen Sie den 100-mg-Arm in diesem Zusammenhang? Würden Sie da deutlich andere Effekte als beim 150-mg-Arm erwarten? Wie sehen Sie die mögliche Auswirkung beim Gesamtüberleben und auch bei der Safety, was ebenfalls wichtig wäre? Könnten sich die Safety-Ergebnisse unter Einbeziehung des 100-mg-Arms ändern?

Vielleicht gehen Sie außerdem noch einmal ganz kurz darauf ein, dass im Rahmen der Fachinformation diese Reduktion auf 100 mg zwar bei Safety-Problemen gestattet ist, nicht aber als primäre Dosierung.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Wer von Ihnen beantwortet das? – Herr Dr. Henschel, bitte schön.

Herr Dr. Henschel (Boehringer): Das ist richtig, das muss man noch einmal festhalten. Das ist ganz wichtig: Nach Fachinformation und nach Anwendungsgebiet wird eben mit zweimal 150 mg gestartet. Nur haben wir für uns festgestellt: Wir sind eben in diesem Orphan-Drug-Setting, und wir wollten alle

Evidenz, die wir haben, zusammenbringen. Deshalb haben wir auch diese etwas zu geringe Dosierung in den Pool mit hineingebracht, weil wir eben auch da diese konsistenten Effekte sehen. Deswegen war es uns wichtig, dies als weitere Sensitivitätsanalyse in die Diskussion einzubringen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Behr.

Herr Prof. Dr. Behr (DGP): Auch das ist eine ganz wichtige Frage. Wir sehen Patienten, die 150 mg zweimal täglich als Dosis dauerhaft nicht vertragen, und reduzieren in dieser Situation auch die Dosis auf zweimal 100 mg und haben den Eindruck, dass dann zumindest für diese Patienten eine deutlich bessere Verträglichkeit vorhanden ist. Die Zahl der Patienten, deren Dosis so reduziert wird, liegt bei etwa 30 Prozent. Bei etwa einem Drittel der Patienten, die wir auf dieser Therapie starten, wird also die Gabe des Medikaments im Laufe der Zeit auf eine niedrigere Dosis reduziert.

Aus den Studien wissen wir, dass diejenigen Patienten, die wegen Nebenwirkungen und Unverträglichkeit eine Dosisreduktion haben, zumindest innerhalb der Studien den gleichen therapeutischen Effekt haben wie die Patienten, die die volle Dosis tolerieren. Das darf aber nun nicht zu dem Fehlschluss führen, dass man nun alle Patienten mit zweimal 100 mg behandeln sollte, sondern legt nahe, dass diese Patienten, die Nebenwirkungen entwickelt haben, möglicherweise einen anderen Metabolismus haben, eine andere Verstoffwechselung dieser Substanz, was wir aber den Patienten nicht a priori ansehen können. Die Tatsache, dass in der TOMORROW-Studie auch die 100-mg-Dosierung bei guter Verträglichkeit, auch was die Lebensqualität in dieser Studie angeht, vertragen wurde, ist aber ein Hinweis darauf, dass die 100-mg-Dosis ebenfalls wirksam ist. Von daher ist es für uns als Kliniker wichtig, dass wir diese Fall-back-Strategie für unsere Patienten haben.

Zudem kann ich Ihnen als jemand, der viele dieser Patienten betreut, noch Folgendes sagen: Mein Eindruck ist, dass Frauen, die eher etwas weniger Gewicht haben, möglicherweise etwas häufiger in diese Kategorie fallen und wir bei diesen Patienten manchmal auch aus klinischen Erwägungen mit zweimal 100 mg beginnen, dann aber durchaus eine Hochdosierung versuchen. Man muss sich immer auf den individuellen Patienten einstellen. Gelegentlich ist dies gerade dann eine Strategie, wenn Patienten von der Diagnose auch noch etwas verängstigt sind und man ihnen nicht gleich mit Nebenwirkungen auch noch den Rest Mut nehmen möchte.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Behr. – Herr Dr. Rasch bitte, oder Herr Köhler direkt dazu?

Herr Dr. Köhler: Ja, ich habe eine Frage dazu. Bei der letzten Studie wurde ja gegen BSC bzw. Placebo und BSC verglichen. War bei BSC eigentlich eine antifibrotische Therapie eingeschlossen, oder war das nur symptomatisch?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Dr. Raming.

Herr Dr. Raming (Boehringer): Herr Köhler, habe ich Sie da richtig verstanden? Sie sprechen jetzt Best Supportive Care in den INPULSIS-Studien und der 1199.187 an? Da war eine zugelassene antifibrotische Therapie – das wäre dann ja Pirfenidon – in der klinischen Studie selber nicht zugelassen. Es war vielmehr Ausschlusskriterium. Die Patienten mussten mindestens acht Wochen ohne diese vorausgegangene antifibrotische Therapie sein, um an den INPULSIS-Studien bzw. an der Studie 1199.187 teilnehmen zu können.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Nachfrage?

Herr Dr. Köhler: Heißt das, acht Wochen vorher und während der Therapie dann ebenfalls, oder nur acht Wochen vorher?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Bitte schön, Herr Raming.

Herr Dr. Raming (Boehringer): Also, während der Studie war Pirfenidon als Co-Medikation nicht zugelassen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Jetzt kommen Herr Dr. Rasch und Herr Niemann. – Bitte schön, Herr Dr. Rasch.

Herr Dr. Rasch (vfa): Noch einen Schritt zurück zu dem Gesamtüberleben: Grundsätzlich ist das vom Hersteller verwendete Modelle mit festen Effekten bei einer Anzahl von Studien unter fünf sogar das gemäß den Allgemeinen Methoden des IQWiG präferierte Modell. Das IQWiG rechnet, warum auch immer, in der vorliegenden Nutzenbewertung mit zufälligen Effekten. Eine Erklärung dazu gibt es nicht. Deswegen ist die Vorgehensweise des Herstellers, eben das Fixed-Effekts-Modell zu verwenden, eigentlich das Korrekte gemäß dem aktuellen Methodenpapier.

Darüber hinaus wäre aber auch noch anzumerken, dass das Gesamtüberleben nun einmal kein primärer Endpunkt in irgendeiner der Studien war. Jetzt hier von Auffälligkeiten auszugehen, von Diskrepanzen im Vergleich zu den signifikanten Ergebnissen bei der Exazerbation, das würde ich ganz anders sehen. Für mich sehen die Ergebnisse eben sehr vergleichbar aus. Sie sind in allen Studien gleichgerichtet, es sind Punktschätzer zwischen 0,15 und 0,754. Der Fehler liegt bei 0,1; es ist in dem Modell in dem Modell, das sogar vom IQWiG gerechnet wurde, halt nicht statistisch signifikant. Aber es ist ein Ergebnis, das sich durchaus mit den anderen Endpunkten vergleichen lässt. Wie gesagt, wir sehen da keine Diskrepanz.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Dr. Rasch. – Herr Niemann.

Herr Dr. Niemann: Ich habe eine Frage an Herrn Dr. Behr. Bei der Erstbewertung wurde in der mündlichen Anhörung gesagt, dass die Patienten in den INPULSIS-Studien eine frühe bis mittlere IPF haben. Jetzt liegen zwei weitere Studien vor. Wie schätzen Sie da den Schweregrad der Erkrankung ein?

Tonaufnahme

Herr Prof. Dr. Behr (DGP): Können Sie das noch etwas näher erläutern?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Wir haben das akustisch nicht ganz verstanden. Können Sie es bitte wiederholen?

Herr Dr. Niemann: Meine Frage war, wie Sie in den beiden zusätzlichen Studien, die jetzt im Vergleich zur Erstbewertung neu vorliegen, den Schweregrad der Erkrankung IPF einschätzen.

Herr Prof. Dr. Behr (DGP): Ich möchte noch einmal Folgendes klarstellen: IPF ist immer eine schwere Erkrankung. Das Ausmaß der lungenfunktionellen Einschränkung zum Zeitpunkt des Eintritts der Patienten ist vergleichbar mit dem, was in der INPULSIS-Studie eingeschlossen wurde.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Frau Bickel, bitte.

Frau Bickel: Ich habe zum einen noch eine Frage an Sie, Herr Professor Behr, und zwar zum Stellenwert von Pirfenidon versus Nintedanib: Welches setzen Sie ein, oder bei welchen Patienten setzen Sie das eine oder das andere Präparat ein?

Zum anderen richte ich eine Frage sowohl an Sie als auch an den pharmazeutischen Unternehmer. In dieser 6-Minuten-Gehstrecke hat sich kein schrecklich signifikanter Unterschied gezeigt. Wie lässt sich das erstens aus klinischer Sicht erklären? Vielleicht könnte der pharmazeutische Unternehmer auch noch etwas dazu beitragen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Behr.

Herr Prof. Dr. Behr (DGP): Die erste Frage betraf noch einmal den Vergleich Pirfenidon versus Nintedanib. Aus klinischer Sicht sind beide Medikamente in ihrer Wirkung vergleichbar, auch was die Effekte auf die Endpunkte angeht. In ihren Nebenwirkungen unterscheiden sie sich aber. Wir wissen, dass bei Nintedanib vor allem gastrointestinale Beschwerden und Diarrhö klassische Nebenwirkungen darstellen, während bei Pirfenidon zwar auch gastrointestinale Probleme auftreten, aber auch die Hautsensibilisierung und Hautausschläge eine Rolle spielen können, sodass wir Patienten auch danach behandeln, welche entsprechenden Lebenssituationen sie haben: Wenn sie zum Beispiel beruflich oder auch in der Freizeit besonders stark der Sonne ausgesetzt sind, dann würden wir nicht primär Nintedanib geben. Umgekehrt würden wir bei Patienten, die stark mit Durchfall oder so reagieren, vielleicht eher Pirfenidon geben. Was also die gastrointestinalen Beschwerden schon a priori angeht, würde man vielleicht nicht primär mit Nintedanib anfangen.

Es gibt außerdem bestimmte Medikamente und Situationen, die man nicht kombinieren soll. So ist für Nintedanib zum Beispiel ein Warnhinweis, dass man es nicht mit einer Vollantikoagulation, beispielsweise bei Vorhofflimmern, kombinieren soll, sodass wir bei diesen Patienten primär Pirfenidon anbieten. Aber es ist kein Ausschluss; es ist eine Kontraindikation. Aber im Sinne einer Risikominimierung, auch wenn es nur ein Hinweis ist, würden wir in solchen Fällen primär zum Beispiel Pirfenidon anbieten. Es ist eine individuelle Entscheidung, die aber nicht auf unterschiedlicher Wirksamkeit beruht, sondern auf unterschiedlichen Patientenpräferenzen, unterschiedlichen Co-Medikationen und solchen Dingen.

Die zweite Frage, die Sie aufgeworfen haben, ist mir gerade entfallen. Das müssen Sie mir noch einmal sagen.

Frau Bickel: Es ging darum, dass sich in den Studien kein statistisch signifikanter Unterschied bei der 6-Minuten-Gehstrecke gezeigt hat.

Herr Prof. Dr. Behr (DGP): Die 6-Minuten-Gehstrecke ist ein Verfahren, mit dem man die Alltagsbelastung des Patienten zu erfassen versucht. Ein statistisch signifikanter Effekt ist da nicht gezeigt worden. Soweit ich weiß, war aber die 6-Minuten-Gehstrecke nicht in allen Studien Endpunkt. Ich glaube, es wurde nur in einem relativ kleinen Teil der Datensätze für Nintedanib diese Gehstrecke überhaupt erfasst, sodass ich denke, dass diese Daten relativ wenig aussagekräftig sind. Aber dazu kann vielleicht der Hersteller mehr sagen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Bickel hatte ja sowieso zu beiden Fragen auch den pharmazeutischen Unternehmer angesprochen. Wer macht das? – Herr Dr. Raming.

Herr Dr. Raming (Boehringer): Es ist tatsächlich so, dass der 6-minutes walk Test lediglich in den Studien 1199.187 und der TOMORROW-Studie erhoben wurde. In den großen Phase-III-Program-

men ist dieser Test also nicht durchgeführt worden, möglicherweise auch deswegen, weil man mit den Daten der TOMORROW-Studie in der Tendenz zwar kein signifikantes Ergebnis zeigen konnte; aber es handelt sich im Grunde genommen dabei auch um einen sehr aufwendigen Test, der eine gewisse Logistik im Studienzentrum und auch eine gewisse Belastbarkeit der Patienten erfordert. So sind zum Beispiel Patienten, die mit Gehhilfen oder im Sitzwagen zum Studienzentrum kommen, für diesen Test gar nicht geeignet. Insoweit haben wir zwar für zwei kleinere Studien Daten für den 6-minutes walk Test, aber in den großen Phase-III-Programmen nicht.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Frau Wenzel-Seifert nochmals, bitte. – Das hat sich erledigt? – Dann Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich habe noch eine Frage zu der Wahl der Methodik. Sie als Unternehmer sind darauf eingegangen, der vfa ebenfalls, dass Sie hier ein Fixed Effects-Modell und nicht das vom IQWiG präferierte Random Effects-Modell gewählt haben. Dazu gehören ja bestimmte Annahmen. Könnten Sie noch etwas dazu ausführen, ob Sie diese Annahme hier gegeben sehen, dass sich bei einem Fixed Effects-Modell eine Korrelation zwischen den Effekten und den unabhängigen Variablen zeigt, als Voraussetzung dafür, dieses Modell anzuwenden? Es wäre schön, wenn Sie dazu etwas ausführen könnten.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Wer macht das? – Frau Stansen, bitte.

Frau Dr. Stansen (Boehringer): Wir haben hier insgesamt drei bzw. vier Studien mit vergleichbaren Einschlusskriterien. Zusätzlich haben wir in den Fixed Effects-Modellen Interaktions-p-Werte berechnet, anhand derer man die Heterogenität überprüfen kann. Zusätzlich kann man eben das I^2 anschauen. Wir haben hier keine Heterogenität gesehen und deshalb das Modell mit den festen Effekten gewählt.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Henschel nochmals.

Herr Dr. Henschel (Boehringer): Vielleicht eine kurze Ergänzung dazu: In der in der Stellungnahme vorgelegten Analyse haben wir einmal nach Fixed Effects gerechnet, aber eben auch auf den aggregierten Daten in einem klassischen Random Effects-Modell. Deswegen war uns diese Analyse so wichtig. Dort sieht man den Effekt in beiden Modellen signifikant; der Effekt scheint da noch robuster zu sein.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Okay. – Frau Müller nochmals.

Frau Dr. Müller: Ja, gut. – Aber man muss eigentlich vorher klären, welche Annahmen gegeben sind, und dann entscheiden, nach welchem Modell man rechnet. Was würden Sie da noch einmal zu den Ereigniszahlen sagen? Das wurde eben einmal kurz thematisiert. Die Ereigniszahlen für das Overall Survival sind trotz der schlechten Prognose in diesem Studienzeitrahmen insgesamt nicht sehr groß, und diejenigen für die akuten Exazerbationen sind noch geringer. Könnten Sie zu den Ereigniszahlen und der Wahl des Modells noch einmal etwas sagen?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Henschel.

Herr Dr. Henschel (Boehringer): Die Kollegin schaut gerade nach. – Vielleicht noch einmal kurz zu dem, was Sie sagten. Wir haben das Fixed Effects-Modell gewählt. Das haben wir auch im Dossier gemacht, so auch in dieser Sensitivitätsanalyse. Nennen Sie es eine weitere Sensitivitätsanalyse der

Sensitivitätsanalyse: Wir haben es dann zusätzlich auch noch einmal mit Random Effects gerechnet, und auch da ist der Effekt signifikant.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Stansen, bitte schön.

Frau Dr. Stansen (Boehringer): Ich habe dazu keine ergänzenden Zusätze.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Weitere Fragen? – Herr Niemann.

Herr Dr. Niemann: Noch eine Frage an Professor Behr. Wie gerade festgestellt wurde, sind die Patienten, zu denen wir hier eine Aussage treffen können, solche, die eine frühe oder moderate IPF haben, sodass wir zu einem späteren Krankheitsstadium eigentlich keine Aussage treffen können. Wie beurteilen Sie in der Klinik die Wirksamkeit bei diesen Patienten?

Herr Prof. Dr. Behr (DGP): Ich möchte da noch ergänzen. Es gibt inzwischen eine publizierte Studie im *New England Journal of Medicine* mit M. Kolb als Erstautor bei der ich Koautor war und bei der wir auch Patienten mit fortgeschrittener IPF behandelt und den gleichen relativen Effekt auf den Abfall der forcierten Vitalkapazität gesehen haben. Einschlusskriterium dafür war eine Diffusionskapazität unter 35 Prozent, das heißt schlechte Werte des Sauerstoffaustauschs, weil die innere Oberfläche der Lunge nur noch ungefähr ein Drittel von dem ausmacht, was normal ist. Bei diesen Patienten wurde ein Studiendesign gewählt, bei dem wir das Nintedanib entweder mit Placebo oder mit Sildenafil als vasoaktive Substanz kombiniert haben. Wir haben gesehen, dass sich für die Patienten, die mit Nintedanib behandelt wurden, gegenüber der Placebo-Gruppe ein gleicher therapeutischer Effekt auf den Abfall der forcierten Vitalkapazität ergeben hat, sodass ich sagen kann: Für meine Begriffe ist gut belegt, dass auch bei funktionell fortgeschrittener idiopathischer Lungenfibrose eine Wirksamkeit des Medikaments gegeben ist.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Köhler noch einmal, bitte.

Herr Dr. Köhler: Eine Frage an Herrn Professor Behr. Wie sehen Sie die im Vergleich zu Pirfenidon für Nintedanib beschriebenen erhöhten Blutungsrisiken und auch die thromboembolischen Ereignisse?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Behr.

Herr Prof. Dr. Behr (DGP): Im klinischen Einsatz hat dies für mich bisher keine Bedeutung gehabt. Ich kann mich aus meinem eigenen Patientengut nur an einen Patienten erinnern, der bei Co-Medikation mit Aspirin vermehrt Nasenbluten hatte. Ansonsten habe ich klinisch relevante Blutungen unter Nintedanib-Therapie nicht gesehen. Das entspricht im Übrigen auch den amerikanischen Daten, die dies auch analysiert haben, sodass hier, wenn überhaupt, nur ein sehr minimaler Effekt vorhanden ist. Man muss sagen, dass die Annahme, wonach Nintedanib hier eine Rolle spielen könnte, auf einer theoretischen Grundlage basiert, weniger auf echten Daten. Die theoretische Grundlage ist, dass Nintedanib den Vascular Endothelial Growth Factor VEGF inhibiert und hier eben entsprechende Veränderungen an den Gefäßen vermutet wurden.

Im klinischen Alltag spielt das für mich kaum eine Rolle. Aber nachdem in der Produktbeschreibung dieser Hinweis steht, dass es gegebenenfalls zu vermehrten Blutungen führen kann, würden wir das bei der Erstindikationsstellung berücksichtigen, in der Regel jedenfalls, um hier eine Risikominimierung zu betreiben, auch wenn das sehr diskret ist. Ich würde aber keinem Patienten, der dann zum Beispiel Pirfenidon nicht verträgt, deshalb Nintedanib vorenthalten, weil er auch in einer Vollantiko-

gulation ist. Wir haben auch Patienten, die eine komplette, also mit Marcumar oder einer der neuen oralen Antikoagulanzen betriebene blutgerinnungshemmende Therapie bekommen und trotzdem mit Nintedanib behandelt werden. Auch bei diesen Patienten sind mir keine vermehrten Blutungsereignisse aufgefallen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Weitere Fragen? – Das ist nicht der Fall. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer noch einmal Gelegenheit geben, zusammenfassend Stellung zu nehmen, nachdem wir die Diskussion geführt haben. – Bitte schön.

Herr Dr. Henschel (Boehringer): Vielen Dank, Herr Zahn. – Sehr geehrte Damen und Herren! Ich möchte noch ganz kurz und knapp zusammenfassen: Vielen Dank für die interessierte Diskussion zu Nintedanib.

Ich halte fest: Sowohl der erste G-BA-Beschluss als auch die IQWiG-Nutzenbewertung und das Dossier von Boehringer Ingelheim zeigen die schwerwiegende Komplikation „Zeit bis zur ersten adjudizierten akuten Exazerbation“ als relevanten Endpunkt auf. Mit den im Dossier aus den drei RCTs neu vorgelegten Daten sehen wir mit diesem Endpunkt eine Risikoreduktion von etwa 70 Prozent; das ist somit ein starker Effekt. Dieser ist aus unserer Sicht dazu geeignet, einen beträchtlichen Zusatznutzen zu belegen. Des Weiteren sehen wir über die verschiedenen Studien hinweg starke Indikatoren dafür, dass Nintedanib mit einer Risikoreduktion von circa 35 Prozent – je nach Analyse – das Gesamtüberleben verlängern kann. Dieser Trend wird durch die in der Stellungnahme vorgelegte Analyse unterstützt und bestätigt.

In der Gesamtschau sehen wir somit einen beträchtlichen Zusatznutzen für Nintedanib. – Herzlichen Dank und Ihnen allen einen schönen Tag.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. Sie können sicher sein, dass alles, was hier diskutiert worden ist, nun in die Entscheidung des G-BA einfließen wird. Ich bedanke mich für diese Anhörung und schließe sie hiermit. – Vielen Dank.

Schluss der Anhörung: 12:02 Uhr