

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V

hier: Wirkstoff Nintedanib (D-546 + D-568)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 21. Dezember 2020
von 12:05 Uhr bis 13:32 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Henschel

Herr Dr. Raming

Herr Dr. Voss

Frau Dr. Mehlig

Angemeldeter Teilnehmer der **Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH:**

Herr Bahr

Angemeldete Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie:**

Frau Prof. Riemekasten

Herr Prof. Krüger

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.:**

Herr Prof. Kreuter

Herr Prof. Behr

Herr Prof. Wirtz (Back-Up)

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 12:05 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses in dieser Weihnachtswoche. Wir befinden uns im Stellungnahmeverfahren von Nintedanib, zwei neue Anwendungsgebiete, die in der heutigen Anhörung zusammengefasst worden sind; das ist einmal das Dossier 546 und einmal das Dossier 568. Für beide gibt es die Dossierbewertung des IQWiG vom 12. November dieses Jahres, zu der Stellung genommen hat in beiden Fällen Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG als pharmazeutischer Unternehmer, zum Dossier 546, also zur systemischen Sklerose, haben des Weiteren Stellung genommen die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, dann Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate und der vfa. Zum Dossier 568, das ist die interstitielle Lungenerkrankung, haben Stellung genommen die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit kontrollieren, da wir auch heute in diesem digitalen Format wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer, also für die Firma Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, müssten da sein Herr Dr. Henschel, Herr Dr. Raming, Herr Dr. Voss und Frau Dr. Mehlig, aus der klinischen Praxis müssten da sein für die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie Frau Professor Riemekasten und Herr Professor Krüger, für die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin Herr Professor Kreuter, Herr Professor Behr und Herr Professor Wirtz; Herr Wirtz ist nicht da. Dann müssten Herr Bahr für Medac da sein und Herr Rasch vom vfa. Er war die ganze Zeit da, ist sicher auch noch da. Dann frage ich: Ist noch jemand zugeschaltet, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist nicht der Fall. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht zusammenfassend, am besten zu beiden Anwendungsgebieten, Stellung zu nehmen und dann würden wir in die übliche Frage-und-Antwort-Runde einsteigen. Wer macht das für Boehringer? – Herr Dr. Henschel, bitte schön, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Henschel (Boehringer): Vielen Dank. – Vielen Dank, Herr Professor Hecken, für die freundliche Begrüßung und die Möglichkeit, einleitende Worte zu sprechen.

Sehr geehrte Damen und Herren! Zu Beginn möchte ich Ihnen gerne meine Kolleginnen und Kollegen vorstellen. Bei uns ist Frau Dr. Julia Mehlig; sie vertritt die Inhalte für den Bereich Health Technology Assessment. Des Weiteren ist Herr Dr. Florian Voss anwesend; er ist unser Experte für die Statistikthemen. Last, but not least, ist Herr Dr. Burkhard Raming dabei; er betreut das Projekt vonseiten der medizinischen Fachabteilung. Mein Name ist Andreas Henschel; ich leite bei Boehringer Ingelheim das Team Health Technology Assessment, das sich mit der frühen Nutzenbewertung befasst.

In der heutigen Doppelanhörung – Herr Hecken, Sie haben es eben erwähnt, wir haben heute zwei Verfahren, die wir betrachten – werden wir uns mit den beiden neuen Anwendungsgebieten des Produkts Ofev mit dem Wirkstoff Nintedanib befassen. Diese sind einmal als lange Namen die Behandlung anderer chronisch progredient fibrosierender interstitieller Lungenerkrankung, abgekürzt PF-ILD, sowie die Behandlung der interstitiellen Lungenerkrankung bei Erwachsenen mit systemischer Sklerose, abgekürzt SSc-ILD. Die Zulassung der PF-ILD wurde im Juli erteilt, die für die SSc-ILD-Indikation bereits im April dieses Jahres. Diese beiden neuen Anwendungsgebiete kommen zum bestehenden Anwendungsgebiet von Ofev, der idiopathischen Lungenfibrose, kurz IPF, hinzu. Warum ist die IPF hier wichtig? Die Indikation der IPF ist der Hauptvertreter der chronischen PF-ILD. Das neue Anwendungsgebiet andere chronische PF-ILD vervollständigt nun quasi zusammen mit der bestehenden IPF-Indikation

das dann komplette Erkrankungsbild der PF-ILD. Der Zusatznutzen der IPF-Indikation wurde im letzten Jahr vom G-BA mit dem Ausmaß „beträchtlich“ beschlossen.

Schauen wir nun einmal kurz übergeordnet auf die Erkrankung: Allen diesen drei Indikationen ist gemein, dass sie seltene chronisch progrediente Lungenerkrankungen darstellen. Charakterisiert sind diese Erkrankungen insbesondere durch den irreversiblen Verlust der Lungenfunktion. Das führt zu fortschreitenden Einschränkungen der körperlichen Leistungsfähigkeit und bei der Mehrheit der Patienten innerhalb weniger Jahre zum Tode. Die akuten Exazerbationen sind hier sehr häufig der Grund dafür; die kennen wir bereits von IPF. In beiden neuen Anwendungsgebieten gab es bis zur Zulassung von Ofev keine zugelassene Therapie.

Lassen Sie uns nun einen kurzen Blick auf die beiden Einzelindikationen werfen und auf die Evidenz dazu. Wenn Sie gestatten, Herr Vorsitzender, würde ich dazu gerne an meine Kollegin, Frau Mehlig, abgeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jawohl, gerne.

Frau Dr. Mehlig (Boehringer): Vielen Dank. – Sehr geehrte Damen und Herren! Wie bereits von Herrn Henschel erläutert, ist die PF-ILD eine schwere und fortschreitende Lungenerkrankung, die akute Exazerbation als schwerwiegendes und lebensbedrohliches Ereignis seine zentrale Komplikation sowohl der IPF als auch der anderen PF-ILD. Zu der von Boehringer Ingelheim in dieser Indikation durchgeführten INBUILD-Studie wurde dieses Ereignis im Endpunkt Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation oder Tod abgebildet. Die Vermeidung dieser beiden lebensbedrohlichen bzw. tödlichen Ereignisse ist ein zentrales Therapieziel.

Es zeigte sich, dass unter Nintedanib das Risiko für PF-ILD-Patienten, eine akute Exazerbation zu erleiden oder zu versterben, signifikant um 33 Prozent reduziert ist. Zur Einordnung des Mortalitätseffekts haben wir eine metaanalytische Auswertung der Studien aus der IPF und der INBUILD-Studie für den Endpunkt Zeit bis zum Tod unabhängig von der Ursache durchgeführt. Hier zeigte sich ebenfalls ein signifikantes Ergebnis zugunsten von Nintedanib. Die Reduktion des Mortalitätsrisikos zeigt sich auch im primären Endpunkt der Studie, nämlich zur Lungenfunktion der forcierten Vitalkapazität, kurz FVC, als Surrogat für die Mortalität. Diese Ergebnisse zum Zusatznutzen in der ILD werden zudem durch den L-PF-Fragebogen gestützt, durch den die patientenberichtete Symptomatik und Lebensqualität in der INBUILD-Studie erhoben wurde. Der L-PF wurde spezifisch für die PF-ILD entwickelt und validiert.

In der Stellungnahme haben wir nun weiterführende Responderanalysen zum L-PF vorgelegt, die den Vorteil von Nintedanib hinsichtlich der Symptome Atemnot und Husten sowie der Beeinträchtigung der Lebensqualität weiter bekräftigen. Hierbei waren die Anteile an Patienten mit einer Verschlechterung um mehr als 15 Prozent unter Nintedanib signifikant niedriger als unter der zVT. Die Nebenwirkungen aller drei Indikationen sind sehr ähnlich; hier zeigen sich insbesondere die in der Stoffklasse der Tyrosinkinaseinhibitoren bekannten Diarrhöen. Betrachtet man die unerwünschten Ereignisse, kurz UE, übergeordnet, so zeigen sich in beiden neuen Indikationen keine Unterschiede bei den schwerwiegenden UE. Die Anzahl der schwerwiegenden UE war unter Nintedanib in den vom IQWiG betrachteten Populationen sogar numerisch geringer als in der jeweiligen Placebogruppe. Das gleiche Bild zeigt sich in der mit der Stellungnahme nachgereichten Auswertung zu den schwerwiegenden UE, die zum Therapieabbruch führten. Auch hier sehen wir keinen signifikanten Unterschied respektive einen numerischen Vorteil für Nintedanib.

Betrachten wir nun noch das Indikationsgebiet und Evidenz zu SSc-ILD. Hier ist die Lungensymptomatik zunächst schwächer ausgeprägt als bei der PF-ILD, und die Patienten sind jünger. Die SSc-ILD ist

jedoch ebenfalls eine schwerwiegende und fortschreitende Lungenerkrankung und die ILD die häufigste Todesursache für die Patienten mit systemischer Sklerose. In der für die Indikation SSc-ILD durchgeführten SENSICIS-Studie sehen wir einen Vorteil bei der Verlangsamung des irreversiblen Verlusts der Lungenfunktion. Dieser bildet sich ebenfalls im signifikanten primären Endpunkt der Studie, der jährlichen FVC-Abnahme, ab, und der relative Effekt ist dabei über alle drei Indikationen konsistent. In der IQWiG-Bewertung wird dieser Endpunkt nicht als bewertungsrelevant angenommen, und in der Folge ergibt sich das Abweichen von der Zulassungsentscheidung, dass die Nebenwirkungen dort keinen positiven Effekten gegenüberstehen.

Insgesamt sieht Boehringer Ingelheim wie auch die EMA auf Grundlage der SENSICIS-Studie für Ofev ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis und einen Zusatznutzen im neuen Anwendungsgebiet der SSc-ILD. – Jetzt möchte ich gern an Herrn Henschel für die abschließenden Worte zurückgeben.

Herr Dr. Henschel (Boehringer): Vielen Dank. – Sehr geehrte Damen und Herren! Lassen Sie mich abschließend ganz knapp zusammenfassen: Für beide neuen Indikationen sehen wir positive Effekte beim Verlust der Lungenfunktion. Zusätzlich sehen wir bei den anderen chronischen IPF positive Effekte bei der Verbesserung im Endpunkt Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation oder Tod sowie bei der Lebensqualität. Bei der übergeordneten Betrachtung der unerwünschten Ereignisse sehen wir keine relevante Erhöhung von Nebenwirkungen. Gesamthaft sieht Boehringer Ingelheim damit einen Zusatznutzen von Ofev im neuen Anwendungsgebiet SSc und einen Zusatznutzen mit dem Ausmaß „beträchtlich“ für das neue Anwendungsgebiet andere chronische PF-ILD. – Wir freuen uns jetzt auf die Diskussion mit Ihnen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Dr. Henschel, Frau Dr. Mehlig, für diese Einführung. – Meine erste Frage geht an die Kliniker. Das Nebenwirkungsprofil ist schon angesprochen worden. Sie alle kennen die Bewertung des IQWiG. Deshalb die Frage an die Kliniker: Wie schätzen Sie das Nebenwirkungsprofil von Ofev bei der Behandlung von SSc-ILD und von PF-ILD dem Grunde nach ein? – Erste Frage.

Zweite Frage: Welche Rolle spielt aus Ihrer Sicht der Lungenfunktionsparameter FVC im klinischen Alltag, sowohl in den Indikationen SSc-ILD wie auch PF-ILD? Dann noch eine konkrete Frage zur SSc-ILD: Wie ist aus Ihrer Sicht der Stellenwert von MMF zur immunsuppressiven Therapie einzuschätzen? – Das wären die drei Fragen. Meine erste Frage, wie gesagt, Nebenwirkungsprofil, wie werten Sie in der Praxis diese Nebenwirkungen? Dann FVC und MMF. Wer von den Klinikern möchte dazu etwas sagen? – Herr Professor Kreuter, bitte schön.

Herr Prof. Kreuter (DGP): Ich möchte Frau Professor Riemekasten das Wort erteilen, Ladies first, für die Deutsche Rheumatologie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Riemekasten.

Frau Prof. Riemekasten (DGR): Dann fange ich gerne an. Das ist meine erste Anhörung; deshalb weiß ich nicht, wie ausführlich das ist. – Die Nebenwirkungen halte ich für händelbar und auch tolerierbar. Es gibt eine Subgruppe von Patienten; das ist aber eine wirkliche Minorität, die es nicht verträgt. Das sind auch die Patienten, bei denen man das absetzt oder reduziert, aber die große Mehrheit der Patienten verträgt das Medikament und hat entweder gar keine Nebenwirkungen oder nimmt diese so in Kauf. Nominell sind es hier zum Beispiel Durchfälle, 70 bis 80 Prozent; das kann ich in der klinischen Praxis gar nicht so nachvollziehen. Viele Patienten berichten mal über Episoden von Durchfall, die aber nur tageweise anhalten, dann wieder Wochen und Monate nicht vorhanden sind. Deshalb relativiert

sich doch das Nebenwirkungsspektrum aus den Studien aus meiner klinischen Erfahrung sehr. Die forcierte Vitalkapazität ist für mich ein enorm wichtiger Surrogatparameter für das Überleben, aber letztlich auch für den Funktionszustand der Patienten, auch für die Mortalität. Das ist, glaube ich, in der Rheumatologie definitiv etabliert, und das ist für uns auch ein sehr guter, etablierter Outcome-Parameter.

Bezüglich des Nebenwirkungsspektrums der Wirksamkeit von MMF gehört das zu den Immunsuppressiva, und es ist mittlerweile das in Europa am häufigsten eingesetzte Medikament zur Behandlung der ILD. Es wird in Deutschland von den Krankenkassen extrem restriktiv behandelt, sodass es immer wieder Verordnungsschwierigkeiten und einen erhöhten, sehr hohen Aufwand gibt, dieses Medikament überhaupt zu verschreiben. Generell ist es so, dass sich Immunsuppressiva bei der systemischen Sklerose durchgesetzt haben. Hier gibt es einerseits placebokontrollierte Studien, zumindest zum Cyclophosphamid, aber auch zur autologen Stammzelltransplantation, die ganz klar den Stellenwert für die forcierte Vitalkapazität, aber auch für die Mortalität darstellen können. Für MMF gibt es mehr oder weniger indirekte Vergleiche, dass es ähnlich wirksam ist wie zum Beispiel Cyclophosphamid. Aus meiner Sicht ist es ein gut wirksames Medikament. Es ist vielleicht etwas weniger wirksam als Cyclophosphamid, aber weltweit ist es in der Behandlung der SSc-ILD absolut akzeptiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Professor Riemekasten. – Ergänzungen dazu aus Sicht der Kliniker? – Herr Professor Kreuter.

Herr Prof. Kreuter (DGP): Ich habe vielleicht drei wichtige Punkte. Der Wirkstoff wird bereits seit vielen Jahren in der Pneumologie eingesetzt. Wir kennen dieses Medikament seit über zehn Jahren durch die klinischen Studien. Wir wissen um diese Nebenwirkungen. Wir haben sehr viele Erfahrungen in den letzten Jahren mit dem Handling der Nebenwirkungen erreicht, wie Frau Professor Riemekasten es dargestellt hat. Gibt es diese Nebenwirkungen? Diese Nebenwirkungen sind in vielen Fällen durch Dosisreduktionen sehr gut beherrschbar, wie sie unter anderem auch in der Fachinformation gehandhabt werden, sodass ein Therapieabbruch wirklich nur in sehr wenigen Fällen notwendig ist. Dazu gehören auch noch andere Nebenwirkungen, wie Hepatotoxizität oder anderes. Das sind Dinge, die wir sehr lange kennen. Es gibt lange Beobachtungsverläufe, sowohl aus den Verlängerungsstudien und ... (akustisch unverständlich), von denen heute schon die Rede war, als auch von vielen praktischen Anwendungen und auch von sehr vielen Registern.

Der zweite Punkt zur Lungenfunktion – Jürgen Behr kann dazu gerne noch ergänzende Worte finden: Fangen wir mit diesem sogenannten PF-ILD-Typ an: Das ist keine eigenständige Erkrankung, sondern es ist ein Phänotyp, das ist eine Art von verschiedensten Arten von Lungenfibrosen, der IPF in sehr vielen Fällen, und zwar vor allen Dingen in klinischen Belangen. Hier geht es um den Verlauf dieser Erkrankung. Hier geht es aber auch um das Wissen um die Prognose dieser Erkrankungen und, wie eben gehört, um Komplikation wie beispielsweise die akute Exazerbation. Vielleicht darf man an dieser Stelle noch einmal betonen, dass die akute Exazerbation etwas ist, was sehr deutlich mit der Mortalität assoziiert ist. Die akute Exazerbation hat, zumindest bei der IPF und bei der PF-ILD Phänotyp... (akustisch unverständlich) eine kurzzeitige Mortalität von über 50 Prozent, wie vom IQWiG bereits erläutert.

Wir wissen aus sehr vielen Daten – die FDA hat sich sehr klar dazu geäußert und auch eine eigene Analyse gefahren, dass die Lungenfunktion, der Lungenfunktionsverlauf – und die DGP unter der Federführung von Jürgen Behr hat dazu auch Stellung genommen – ein Surrogatparameter ist, sowohl für den weiteren Verlauf der Morbidität als auch für die Mortalität über Komplikationen der Exazerbationen. Die Exazerbation ist deshalb bei der PF-ILD aus klinischer Sicht überhaupt nicht infrage zu stellen. Ähnlich verhält es sich aus unserer Sicht und Erfahrung bei der SSc-ILD. Da kann ich nur dem

beipflichten, was Frau Professor Riemekasten gerade gesagt hat. Ich glaube, sowohl ihr klinischer Einsatz als auch die gerade in den letzten Monaten erschienene Literatur – das sind einige Arbeiten gerade aus dem ... (akustisch unverständlich) -register als auch aus ... (akustisch unverständlich) – zeigen sehr klar, womit die Lungenfunktion bei diesen Patienten korreliert, nämlich auch hier mit dem weiteren Verlauf, mit dem Schweregrad, aber vor allen Dingen auch mit der Mortalität.

Zum letzten Punkt, zum MMF, kann ich Frau Professor Riemekasten auch wieder nur beipflichten. Es ist ein zwar in Deutschland nicht zugelassenes Medikament, das, wenn es eingesetzt wird, von uns beantragt wird. Es gilt aber als Therapiestandard weltweit. Zwar wird, wenn Sie die Empfehlungen von ... (akustisch unverständlich) und europäischen Verbänden zur Rheumatologie und zur SSc gelesen haben, dieses Medikament noch nicht empfohlen. Das liegt aber daran, dass die ... (akustisch unverständlich) damals noch nicht veröffentlicht worden ist. Es gibt nun aber eine neuere Delphi Konsensus-Empfehlung, bei denen MMF beispielsweise als eindeutige Therapieoption aufgeführt worden ist und das MMF für uns zu einer Standardtherapie der SSc-ILD dazugehört.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Kreuter. – Herr Behr, haben Sie noch Ergänzungen, weil Herr Kreuter anfangs darauf verwiesen hatte? – Herr Professor Behr.

Herr Prof. Behr (DGP): Vielen Dank für das Wort. – Ich habe nur eine kurze Ergänzung. Ich würde insbesondere betonen, dass die Häufigkeit von interventionspflichtigen Diarrhöen im allgemeinen klinischen Anwendungsbereich von Nintedanib sehr viel weniger und sehr viel geringer ist, als die Zahl der in den Studien tatsächlich aufgetretenen Diarrhöen, die dort erfasst sind. Diese sind viel höher, als es im klinischen Alltag tatsächlich notwendig ist, zu intervenieren und den Patienten Hilfsmittel an die Hand zu geben oder auch die Therapie zu pausieren. Zum Zweiten hat unsere Erfahrung mit diesem Medikament sehr zugenommen. In den letzten Jahren gab es schon sehr regelhaft bei der idiopathische Lungenfibrose Einsätze. Zum Thema FVC möchte ich noch mal auf den Punkt hinweisen, dass es nicht darum geht, ein in Milliliter ausgedrücktes Volumen, das man sozusagen für den Patienten sichert, zu betrachten, sondern man muss die forcierte Vitalkapazität – das ist das Lungenvolumen, das der Patient insgesamt atmen kann – als biologisches Signal werten. Wenn es mit einer Therapie gelingt, eine Verschlechterung dieses Wertes zu verhindern, dann ist das praktisch eine Änderung im Krankheitsverlauf, der sich langfristig auch zugunsten des Patienten auswirkt. Ich würde nur noch einmal darauf hinweisen wollen, dass man die Betrachtungsweise nicht auf diesen Milliliter setzen sollte, sondern das den logischen Impacts dieses Parameters entsprechend werten muss.

Zum dritten Punkt, dem MMF: Da ist es so, dass wir von der idiopathischen Lungenfibrose wissen, dass dort die Inflammation praktisch keine Rolle spielt und wir sogar die Erfahrung haben, dass immunmodulatorische Therapie bei dieser idiopathischen Lungenfibrose, die als Modellerkrankung einer Lungenfibrose sozusagen ohne entzündliche Komponente gelten kann, sogar ungünstig ist. In der PANTHER-Studie war unter Therapie mit Azathioprin ein vermehrtes Auftreten von Verschlechterung und sogar Mortalität gesehen worden, was inhaltlich von der Wirkweise als Purinantagonist ähnlich ist wie das Mycophenolatmofetil vom klinischen Wirkmechanismus her. Das heißt, bei der nicht IPF progredienten fibrosierenden Lungenerkrankung sind aber Grunderkrankungen, insbesondere aus dem Bereich der rheumatischen Erkrankungen wie bei Sklerodermie, aber auch rheumatoide Arthritis etc. mit im Spiel, die auch eine entzündliche Komponente in dieses Krankheitsbild einbringen. Das macht den Stellenwert der antientzündlichen oder immunmodulatorischen Therapie aus. Den haben bereits Frau Professor Riemekasten und Herr Professor Kreuter sehr gut dargelegt. Aber damit können wir das Krankheitsbild doch nicht komplett kontrollieren, sondern wir sehen die Fälle, die 20, 30 Prozent der Fälle, die in diesem progredient fibrosierenden Phänotyp übergehen, und da muss man dann auch ... (akustisch unverständlich) behandeln.

Es zeigt sich bei der systemischen Sklerodermie, dass schon im sehr frühen Krankheitsverlauf noch bei minimaler Einschränkung feststellbar ist, dass da bereits eine Progression stattfindet. In der SENSICIS-Studie sehen wir, dass eine Verminderung dieses Progressionsverhaltens mit Nintedanib erwartbar ist. Das heißt abschließend: Im Unterschied zur idiopathischen Lungenfibrose ist bei den anderen Erkrankungen oft auch eine entzündliche Komponente. Deshalb hat sich historisch die immunmodulatorische Therapie dort etabliert, auch mit Mycophenolatmofetil. Aber das kann das Gesamtbild nicht kontrollieren, und wir brauchen zusätzlich diesen antifibrotischen Ansatz mit Nintedanib. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Behr. – Jetzt habe ich als Erstes Herrn Vervölgyi vom IQWiG, dann Herrn Hastedt, GKV-SV, und Frau Groß, GKV-SV. – Herr Vervölgyi, bitte.

Herr Dr. Vervölgyi: Vielen Dank, Herr Hecken. – Ich möchte auf die Argumentation zum FVC eingehen. Ich glaube, dass wir uns einig sind, dass das die FVC ein Surrogatparameter ist. Das sagt sogar die EMA selbst. Sie geht nicht davon aus, dass das ein patientenrelevanter Endpunkt ist, sondern einfach ein Surrogatparameter. Sie sagt das in dem EPAR zur PF-ILD auch so, dass der durch Ergebnisse in anderen Endpunkten bestätigt werden muss, dass das alleine nicht ausreicht, sondern durch Bestätigung durch andere Endpunkte dazu führen kann, dass ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis da ist. Ich glaube, man muss zwei Dinge unterscheiden. Das ist gerade in den Äußerungen durch die Kliniker deutlich geworden. Ich glaube, Herr Kreuter hatte das so gesagt: Es ist ein Surrogatparameter für den weiteren Verlauf. Das bedeutet eigentlich, dass für einen Patient, dessen FVC abnimmt, die Wahrscheinlichkeit höher ist, schwerer zu erkranken, früher zu versterben. Das zeigen auch die Arbeiten, die in den Stellungnahmen vorgelegt worden sind, sowohl von den Klinikern als auch vom Hersteller.

Was wir uns aber in so einer klinischen Studie anschauen wollen, ist: Wenn es einen Effekt auf die FVC gibt, ist das übertragbar und übersetzbar in einen Effekt für das Gesamtüberleben? Dafür reichen die Arbeiten allerdings nicht aus, sondern was die Arbeiten zeigen, ist, dass die FVC ein prognostischer Biomarker ist im Sinne von – wie ich gerade gesagt habe –, wer eine Abnahme hat, der hat ein höheres Risiko, zu versterben. Das heißt aber noch lange nicht, dass ein Effekt auf die FVC gleichzeitig auch in einen Effekt für das Gesamtüberleben übersetzt. Für die PF-ILD hat der Hersteller eine Surrogatvalidierung vorgelegt, die eigentlich erst einmal den methodischen Anforderungen genügt. Das heißt, da wurden Effekte für FVC und für das Gesamtüberleben korreliert. Da sind dann die Studien zu IPF und auch die INBUILD-Studie zu PF-ILD eingegangen. Dadurch hat sich gezeigt, dass der Effekt, der in der INBUILD-Studie im FVC aufgetreten ist, nicht groß genug ist, um davon auszugehen, dass für das Gesamtüberleben ein von Null unterschiedlicher Effekt da ist, sodass dass ein Vorteil im Gesamtüberleben da ist. Dafür haben die Daten nicht ausgereicht. Aber alle andere Literatur, die wir in den Stellungnahmen gesehen haben, die wir auch schon im Dossier gesehen haben, sagen über die FVC als Surrogatendpunkt eigentlich nichts aus, sondern nur über die FVC als prognostischen Biomarker.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Vervölgyi. – Wer möchte dazu Stellung nehmen? – Bitte schön, Frau Professor Riemekasten.

Frau Prof. Riemekasten (DGR): Ich glaube, dass einfach der Zeitpunkt noch nicht – – So, wie das Studiendesign war, war es einfach nicht möglich. Der Zeitpunkt, den man benötigt, um tatsächlich etwas auf die Mortalität zurückzuführen, ist sicherlich zu kurz. Das ist der eine Punkt. Zum anderen ist es sicher auch so, dass wir durchaus Subgruppen innerhalb der SSc und den Kohorten haben, wo es vielleicht hätte schneller gehen können, aber die in dieser Studie unter der gesamten Population der Studie durchaus untergingen. Ich denke, das wird mindestens eine Subgruppe von Patienten befassen,

wo man absehen könnte, dass es – – Rein von der klinischen Erfahrung her kann ich ohne Probleme Patienten benennen, so in meinem Alter, wo ich sage: Hier müssen alle Register gezogen werden einschließlich alles, was zur Verfügung steht, auch wenn sich das letztlich vielleicht in dieser Studie nicht widerspiegelt. Sie müssen immer davon ausgehen, dass es bei dieser Erkrankung doch zu einem chronisch progredienten Abfall der FVC kommt. Die Patienten merken das oftmals nicht. Aber es gibt dann häufig einen starken Coup, wo plötzlich die Symptomatik schwerwiegend wird, wo oft der Bewegungsradius, dass alles erniedrigt wird, und diese Patienten sind dann nicht mehr weit von dem plötzlichen Versterben. Das sind rein die klinische Praxis und die Beobachtungen. Solche Patienten sind in dieser Studie nicht wirklich in dem Maße eingeschlossen worden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Riemekasten. Ergänzungen? – Ja, bitte schön, Herr Professor Kreuter.

Herr Prof. Kreuter (DGP): Vielleicht darf ich das kurz aus der Sicht der DGP noch zusätzlich kommentieren. Wir haben dieselbe Diskussion schon bei der idiopathischen Lungenfibrose geführt, ein Erkrankungsbild, bei dem wir wissen, dass das mediane Überleben, je nachdem, wie weit fortgeschritten der Patient diagnostiziert wird, zwei bis drei Jahre ist. Auch da ist die FVC als primärer Endpunkt von den großen Arzneimittelbehörden anerkannt worden und nicht die Mortalität, was daran liegt –, dazu gibt es sehr gute Berechnungen –, dass man überhaupt solche Studien bei seltenen Indikationen nicht auflegen könnte. Genau hierum handelt es sich auch. Wir haben hier Erkrankungsbilder, bei denen es sich um Menschen mit seltenen Lungenerkrankungen handelt. Wir können dazu keine Mortalitätsstudien auflegen, einerseits weil zum Glück nicht genügend Menschen daran erkranken, und zum anderen, weil eigentlich diese Studien viel zu lange laufen könnten.

Vielleicht darf ich noch einen weiteren Punkt hinzufügen, auch das nur als Surrogat; aber es geht auch sehr häufig um die Lebensqualität, und wir wissen sehr gut unveröffentlicht noch zur SSc-ILD, aber beispielsweise aus dem deutschen Sprachraum zu IPF kommend, und das können wir, glaube ich, relativ gut auch zur PF-ILD in Kongruenz setzen, dass hier ein Abfall der Lungenfunktion sehr stark mit der Lebensqualität korreliert. Das wissen wir auch aus dem IPF-Register. Aber das ist ein sehr schlagkräftiges Argument. Ich glaube, nur nach der Mortalität zu schauen – – Es handelt sich nicht um eine onkologische Therapieindikation sondern, wenn auch mit ähnlicher Prognose verbunden, handelt es sich um eine ganz andere Krankheit für eine seltene Erkrankung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Kreuter. – Herr Vervölgyi dazu, dann Herr Hastedt und Frau Groß.

Herr Dr. Vervölgyi: Vielen Dank. – Ich möchte auf das eingehen, was Herr Kreuter gerade gesagt hat. Wir sind hier in einer seltenen Erkrankung; das ist richtig. Trotzdem: Wenn man sich die Studie zur PF-ILD anschaut, da sind fast 700 Patienten eingeschlossen. Das ist eine sehr große Studie. Was diese Studie noch mit sich bringt, ist ein Endpunkt, der eine Kombination aus Exazerbationen, die für die Patienten sehr schwerwiegende Folgen haben, und dem Versterben darstellt. Es gibt also Möglichkeiten, in einer solchen Situation nicht unbedingt auf ein Surrogat zurückzugreifen, sondern über andere Wege zu einem Zusatznutzen zu kommen, zum Beispiel durch diesen Endpunkt, bei dem sich ein Effekt zugunsten von Nintedanib gezeigt hat. Da kann man sich fragen, ob es notwendig ist, auf ein Surrogat zurückzugreifen, dessen Validität nicht hinreichend gezeigt ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte, Herr Professor Kreuter.

Herr Prof. Kreuter (DGP): Vielleicht kann ich das auch kurz kommentieren. – Ich glaube, wir müssen hier vor allen Dingen den klinischen Alltag betrachten. Die Lungenfunktion ist kein Surrogat für uns, sondern die Lungenfunktion ist das, womit der Patient jeden Tag zu uns kommt, womit wir den Verlauf kontrollieren. Darum fragen wir beispielsweise nicht nach Symptomatik, darum fragen wir nicht nach akuter Exazerbation, weil wir unsere Patienten behandeln müssen. Eine akute Exazerbation ist fast ein Todesurteil. Das heißt, wenn wir erst dann eine Therapie initiieren würden, wenn die akute Exazerbation eingetreten ist, wären wir ethisch gesehen viel zu spät und würden einen großen medizinischen Fehler machen. Warum ist die Lungenfunktion für uns so wichtig? Weil die Lungenfunktion mit dem Ausmaß des Schadens an der Lunge tatsächlich korreliert, den diese Erkrankung bei den Patienten verursacht.

Noch ein dritter Punkt zu der Zahl der eingeschlossenen Patienten: Dass da sehr viele Patienten eingeschlossen werden konnten, ich glaube, das zeigt, wie hoch der Bedarf ist, dass diese Patienten behandelt werden müssen. Wir haben bisher keine wirklich gute etablierte Therapie für all diese Formen, all diese progredienten Phänotypen bei unterschiedlichen Erkrankungen, die darin stecken. Herr Behr war der Leiter einer weiteren klinischen Studie, bei der in einer Phase-II-Studie das andere Medikament Pirfenidon eingesetzt wurde, und auch hier war die Lungenfunktion beispielsweise der wichtige primäre Endpunkt. Kurz zusammengefasst: Wir haben es hier mit einem absoluten ... (akustisch unverständlich) zu tun, das, glaube ich, erläutert, warum diese Studie ... (akustisch unverständlich), weil wir hier als Mediziner für unsere Patienten bis dato wirklich noch davor standen, keine gute Therapieoptionen zu haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Kreuter. – Haben Herr Behr und/oder Frau Riemekasten noch eine Ergänzung? – Ja, Herr Behr, bitte schön, eine Ergänzung, und dann Frau Riemekasten.

Herr Prof. Behr (DGP): Eine kurze Ergänzung nur dazu: Ich denke auch, dass die Hürden für eine Validierung der FVC im Hinblick auf die Gesamtmortalität für diese seltenen Erkrankungen zu hoch sind und in einer einzelnen Studie auch aus ethischen Gründen, weil wir die Patienten dann nicht behandeln müssten, nicht wirklich durchhaltbar ist. Zum anderen muss man sagen, dass die Tatsache, dass akute Exazerbation und Mortalität als gemeinsamer Endpunkt in der INBUILD-Studie doch etwas angezeigt haben, letztendlich die FVC umgekehrt auch validieren. Ich kann dem Kollegen da nicht ganz folgen, warum er das nicht auch so betrachtet hat, dass dadurch die FVC auch validiert wird. – Ansonsten, denke ich, hat Herr Kreuter das alles korrekt zusammengefasst.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Riemekasten, haben Sie noch Ergänzungen?

Frau Prof. Riemekasten (DGR): Lediglich noch die Ergänzung, dass die FVC letztlich als Outcome-Parameter für die Studie von diesen Studienbehörden akzeptiert wurde. Für uns ist das ein alltägliches Maß für die Prognose und Risikostratifizierung der Patienten. Es ist klar, dass es durch den natürlichen Verlauf absolut unethisch wäre, diese Patienten über zwei, drei Jahre unter den Gesichtspunkten in einer Studie zu belassen, nur um diesen Parameter der Mortalität zu erfüllen, weil letztlich gerade auf dem Gebiet der seltenen Erkrankung sehr viele Off-label-Therapien dann doch eingesetzt werden, um zu versuchen, den Krankheitsprozess aufzuhalten – zumindest in der Subgruppe von Patienten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Eyding jetzt dazu, dann würde ich in der normalen Fragestellerliste weitergehen. – Herr Eyding bitte, MDS.

Herr Eyding: Ich wollte Herrn Vervölgyi beispringen – das ist vielleicht ein bisschen propädeutisch –, aber ich glaube, man muss noch mal klarmachen, dass es einen Unterschied gibt zwischen dem fraglos bestehenden Zusammenhang zwischen FVC als Prognosemarker für die Mortalität und den Effekten, die man mit Interventionen auf diese beiden Maße erzielen kann. Ein entscheidender Punkt ist – das will ich vielleicht an einem Beispiel erläutern –: Man kann natürlich auf FVC einen Effekt erzielen, wenn das Medikament aber sehr schwere Nebenwirkungen zum Beispiel machen würde, was jetzt nicht für Nintedanib gilt, das ist jetzt nur, um das zu illustrieren, weshalb es nicht so ganz einfach ist, um von dieser prognostischen Assoziation auf eine Intervention zu schließen. Also, wenn wir uns vorstellen, wir haben eine Intervention, die eine schwere Nebenwirkung macht, die auch einen kausalen Weg zum Tode hin hat, aber sich überhaupt nicht in der FVC niederschlägt, dann wird, glaube ich, unmittelbar klar, weshalb man in dieser Surrogatvalidierung zeigen muss, dass es eine Assoziation zwischen den Effekten auf FVC und den Effekten auf die Mortalität gibt. Das heißt, es kommt nicht darauf an, dass bei dem einzelnen Patienten FVC mit der Mortalitätswahrscheinlichkeit assoziiert ist, sondern es kommt darauf an, dass der Effekt der Intervention in einer vergleichenden Studie auf das Surrogat mit den Effekten auf den eigentlichen Endpunkt assoziiert ist.

Die Unsicherheit, die darin bestehen kann, dass es unterschiedliche Wege gibt, die zum Tode führen, die an FVC völlig vorbeilaufen, sieht man daran, dass die Assoziation dieser beiden Parameter in dieser Validierungsstudie relativ locker ist, weshalb das IQWiG eine andere Methode anwenden konnte oder musste, als es das üblicherweise tut, oder was man tut, wenn man eine sehr enge Assoziation hat, nämlich direkt aus der Regression auf den eigentlichen Endpunkt zurückzuschließen, sondern sie mussten hier diesen surrogate threshold effect anwenden, wofür der Effekt auf das FVC aufgrund der Unsicherheiten der Assoziationen zwischen den Effekten auf das FVC und den Effekten auf das Gesamtüberleben nicht groß genug war, um sicher davon auszugehen, dass man auch einen Überlebensvorteil hat. Das ist in dieser Studie nicht so tragisch; das ist schon angesprochen worden. Es gibt tatsächlich einen Nachweis bei diesem kombinierten Endpunkt Exazerbation und Tod, dass Nintedanib einen Vorteil aufweist. Man muss also in dem Falle gar nicht auf das Surrogat zurückgreifen, um den Vorteil von Nintedanib in dieser Situation zu zeigen. Ich wollte noch mal klarmachen, dass diese Surrogatvalidierung aufgrund der Assoziation zwischen dem Marker und dem eigentlichen Endpunkt nicht so einfach ist, wie das hier anklingt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Eyding. – Herr Professor Behr dazu.

Herr Prof. Behr (DGP): Ich denke, vom Grundsatz und der Herangehensweise her sind wir uns da nicht uneinig, Herr Eyding; das verstehe natürlich auch. Aber der Punkt ist der: Wir sehen in der FVC quasi die Änderung früher, als wenn wir warten, bis der Tod eintritt oder eine akute Exazerbation vorhanden ist. Was ich noch als einziges Argument beibringen kann, ist, dass es inzwischen für die idiopathische Lungenfibrose zahlreiche Beobachtungen aus Registern, aus Versicherungsdatenbanken etc. gibt, dass die antifibrotisch behandelten Patienten mit IPF tatsächlich jetzt auch einen Überlebensvorteil aufweisen. Also, es ist eben nur mit sehr großen Fallzahlen usw. dieser Zusammenhang darzustellen. Ich weiß, Sie können das auch kritisch sehen, weil das keine randomisiert prospektiven Studien sind, die damit in ihrer Interpretation nur bedingt zulässig sind, aber ich glaube trotzdem, dass das einen Impetus gibt, zu zeigen, wenn man das Medikament entsprechend einsetzt, dann leben diese Patienten länger. Zumindest für die IPF ist das, glaube ich, inzwischen gut gezeigt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Behr. – Jetzt habe ich Herrn Hastedt, GKV-SV, dann Frau Groß, dann Frau Ten Thoren, IQWiG, und Frau Wenzel-Seifert, KBV. – Herr Hastedt, bitte.

Herr Dr. Hastedt: Vielen Dank. – Ich muss noch mal auf die Nebenwirkungen zurückkommen. Meine Frage richtet sich sowohl an den pharmazeutischen Unternehmer als auch an die Kliniker. Es ist so, dass in beiden Studien ein recht deutlicher Nachteil beim Endpunkt Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse festgestellt wurde, und zwar hat immerhin jede oder jeder fünfte Patient die Therapie mit Nintedanib abgebrochen. In der schriftlichen Stellungnahme beschreibt der pharmazeutische Unternehmer die Nebenwirkungen unter Nintedanib aber als nicht relevant erhöht und, wie wir eben gehört haben, haben die Kliniker gesagt, dass die Nebenwirkungen durchaus händelbar seien. Ich frage mich aber, warum bei dieser schweren lebensbedrohlichen Erkrankung ohne zugelassene kausale Therapiealternativen dann doch so viele Patienten die Therapie abgebrochen haben. Angesichts des medizinischen Bedarfs in der Lage, in der sich die Patienten befinden, wäre es doch erstaunlich, wenn die Nebenwirkungen, die zum Therapieabbruch geführt haben, nicht auch sehr belastend gewesen wären.

Etwas mehr Klarheit hätte uns eventuell die Gesamtrate an schweren UE ab CTCAE Grad III liefern können; die hat der pharmazeutische Unternehmer aber leider nicht berichtet. Deshalb die Frage: Warum haben aus Ihrer Sicht so viele Patienten die Therapie mit Nintedanib abgebrochen, obwohl die Therapiesituation so schwierig ist und es keine zugelassenen Alternativen gibt? Und: Ist das Nebenwirkungsprofil eventuell doch belastender, als das der pharmazeutische Unternehmer beschrieben hat?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Hastedt, für diese Frage. – Dazu hat sich Herr Henschel vom pharmazeutischen Unternehmer gemeldet. – Herr Dr. Henschel, bitte.

Herr Dr. Henschel (Boehringer): Zu dem Thema Nebenwirkungen würde sich gerne Herr Raming äußern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Raming.

Herr Dr. Raming (Boehringer): Den Vorteilen von Nintedanib stehen auch Nachteile gegenüber, die sich aufgrund der gastrointestinalen Nebenwirkungen ergeben. Dies zeigt sich für nicht schwerwiegende UE, die zum Therapieabbruch führen, und insbesondere die Diarrhöen. Die Diarrhö – und das wurde schon diskutiert – ist aufgrund effektiver Behandlungsmöglichkeiten in der Regel ausreichend gut handhabbar. Im Vergleich der Nintedanib-Studien im Anwendungsgebiet der interstitiellen Lungenerkrankung zeigt sich für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führten, ein konsistentes Bild. Auch der Anteil der Patienten, die nach Abschluss der kontrollierten Studie der jeweiligen Studie vom Nintedanib-Arm in die jeweiligen einarmigen Fortsetzungsstudien wechselten, war vergleichbar, bei den INPULSIS-Studien etwa 90 Prozent, bei SENSICIS, 92 Prozent, bei der INBUILD-Studie 96 Prozent.

Dies spricht für eine insgesamt vergleichbare Akzeptanz des Nebenwirkungsprofils von Nintedanib über die Anwendungsgebiete hinweg. Bei der PF-ILD war die überwiegende Mehrzahl der Diarrhöen von einem Schweregrad nach CTCAE gemessen < 3. Etwa 90 Prozent der Patienten setzten die Behandlung mit Nintedanib fort, woraus abzuleiten ist, dass sich das UE Diarrhö bei den meisten Patienten des Nintedanib-Arms entsprechend der Empfehlungen des Prüfplans kontrollieren ließ. Etwa Analoges gilt auch für die systemische Sklerose und die damit verbundenen interstitiellen Lungenerkrankungen, die Diarrhöen, die während der Therapie auftreten, sodass man sagen kann, das ist insgesamt vom Ausmaß her nicht etwas Neues für uns, sondern was sich im Grunde genommen durch diese RCTs konsistent durchzieht, jetzt allerdings – und Sie sprachen es an – in diesen Studien granulierter erfasst wurde und über die CTCAE-Graduierung qualitativ hochwertiger erfasst wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Raming, für diese Erläuterungen. – Herr Hastedt, ist damit Ihre Frage beantwortet?

Herr Dr. Hastedt: Ehrlich gesagt, eigentlich nicht. Ich hatte nicht konkret nach den Durchfällen gefragt. Sie haben jetzt dargestellt, warum die Durchfälle hier nicht so schwerwiegend gewesen wären, dass sie zum Therapieabbruch geführt und den Patienten nicht so sehr belastet hätten. Aber irgendetwas muss dazu geführt haben, dass mehr als jeder fünfte Patient unter Nintedanib die Therapie abgebrochen hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich schaue einmal. Herr Behr, hatten Sie sich dazu gemeldet?

Herr Prof. Behr (DGP): Ja, ich möchte darauf hinweisen, dass es ein Unterschied ist, ob man sich in einer Studie mit einem Medikament befindet, dessen Wirksamkeit in der Situation oder für die Erkrankung, die man untersucht, noch gar nicht gezeigt ist, weil beim Auftreten von Nebenwirkungen unter Umständen doch eher ein Therapieabbruch in Betracht gezogen wird, als wenn ich das im Allgemeinen in einer Indikation, die bereits einen Nachweis gezeigt hat, dass es eine Wirksamkeit aufweist, dann kann ich den Patienten hier besser motivieren, unter Umständen auch mal eine Nebenwirkung, zumindest vorübergehend, zu akzeptieren.

Das Zweite: Schiefelage bei dieser Betrachtungsweise ist, wie der Kollege richtig gesagt hat, es gibt keine zugelassene alternative Therapie. Es gibt sehr viele nicht zugelassene alternative Therapien, die in dieser Situation auch zum Einsatz kommen und dementsprechend für den behandelnden Studienarzt durchaus als Alternativen verfügbar sind und der Patient dann nicht in die Nichttherapie abfällt. Das ist eine ganz grundsätzliche Betrachtungsproblematik des IQWiG, dass es die nicht zugelassenen Alternativtherapien einfach ausschließt, damit auch deren Nebenwirkungen nicht zutage treten und damit die Nebenwirkungen des hier geprüften Medikaments umso stärker zutage treten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Behr. – Jetzt habe ich Herrn Köhler, PatV, dann Herrn Henschel vom pharmazeutischen Unternehmer, dann Frau Groß, Frau Ten Thoren, Frau Wenzel-Seifert und Frau Professor Riemekasten. – Zunächst Herr Köhler und dann Herr Henschel.

Herr Köhler: Ich kann das nicht ganz nachvollziehen, was Sie gerade gesagt haben, Herr Professor Behr. Gerade bei diesen Erkrankungen heißt es in entsprechenden Büchern: Die Patienten sollten einfühlend, aber rechtzeitig und vollständig über ihre Erkrankung aufgeklärt werden. Das schließt meiner Meinung nach auch die Prognose ein. Das ist eine extrem ernsthafte Erkrankung, und das bedeutet doch, dass Patienten nach einem Strohhalm wie einer neuen Therapiemöglichkeit sicher greifen und nicht geneigt sind, recht frühzeitig eine Therapie abubrechen. Was hier auch schon zur Diskussion kam: Wenn ich unter den unerwünschten Ereignissen lese, Diarrhöen lassen sich gut behandeln und kontrollieren, und dann sehe ich in dem Bericht, dass die unerwünschten Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt haben, keine schwerwiegenden waren, dann muss ich mich doch fragen, warum die nicht schwerwiegenden zu einem erhöhten Therapieabbruch geführt haben. Das finde ich nicht schlüssig. Wenn das schwerwiegende gewesen wären, könnte ich das nachvollziehen. Aber gut therapierbare führen zu Therapieabbruch, wo doch den Patienten in aller Regel klar sein müsste, dass es hier um ihr Leben geht und nicht in ferner Zukunft erst. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Köhler. – Herr Henschel vom pharmazeutischen Unternehmer dazu. – Herr Henschel, bitte.

Herr Dr. Henschel (Boehringer): Zwei kurze Anmerkungen zu den Punkten von Herrn Hastedt: Wir sind gerade bei der SSc-ILD. Wir haben die Nebenwirkungen übergeordnet betrachtet, und wir sehen da keinen Unterschied bei allen AE, und wir sehen auch keinen Unterschied bei den schwerwiegenden AE sowie bei den schwerwiegenden AE, die zum Therapieabbruch führten. Das war da unsere übergeordnete Einschätzung. Die CTC-Klassifikation haben wir tatsächlich nur bei den Diarrhöen erhoben; deshalb haben wir die Gesamtrate von CTCAE > 3 leider nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Henschel. – Jetzt noch mal Blick auf Frau Professor Riemekasten. Hatten Sie sich auch zu den Nebenwirkungen gemeldet, Frau Professor Riemekasten, oder zu einem anderen Komplex? – Ja, dann würde ich Ihnen jetzt das Wort geben.

Frau Prof. Riemekasten (DGR): Einmal möchte ich mit einer Bemerkung bezüglich der Lunge Stellung nehmen, dass es nicht das alleinige Todesurteil der Patienten ist, aber es ist doch so ein zentrales Organ, das letztlich die Resistenz gegenüber allen anderen Todesursachen wie kardialer Todesursache, Herztod oder pulmonale arterielle Hypertonie entscheidend beeinflusst. Da ist dieILD für uns schon eines der zentralen Elemente. Bezüglich der Nebenwirkungen ist es so: Zumindest aus meiner Sicht und wie die Argumentation sehr häufig lief, war von Nintedanib erwartet worden, dass es nicht zu einer Stabilität führt, sondern nur den Progress verlangsamen wird. Das war auch die Erwartung, die vielfach die Patienten und die Ärzte dargestellt hatten. Demzufolge wird der Patient primär erwarten, dass er nichts merkt oder vielleicht nur einen langsamen Progress; langsam ist aber schwierig für einen einzelnen Patienten. Was er aber merken wird, sind entweder die milden oder wie auch immer gearteten Nebenwirkungen. Letztlich ist es das Problem jeder inneren Medizin.

Wir haben zum Beispiel auch die Behandlung des Hypertonus. Wenn der Hypertoniker sein Medikament nimmt, bekommt man vielleicht einen niedrigeren Blutdruck, das kann auch Nebenwirkungen machen, aber letztlich dauern die Langzeitfolgen ewig. Dasselbe ist mit dem Diabetes mellitus, wo die schwerwiegenden Erkrankungen erst in der Folge kommen und wir diese Surrogatmarker vermeintlich benötigen. Für mich ist das ähnlich, zumindest auf dem Gebiet der systemischen Sklerose, wie das Bosentan lief. Mit diesem Medikament hat man ein Neuauftreten von digitalen Ulcerationen verhindern können, aber die Patienten merken erst einmal nicht so viel oder aber diskrete Nebenwirkungen. Aber das ist für mich so ein Punkt, weshalb das erklärbar ist. Es ist auch so, dass wir es beispielsweise mit Cyclophosphamid, der relativ gravierenden Chemotherapie, in etwa schaffen, dass wir bei 70, 80 Prozent der Patienten zumindest eine vollkommene Stabilität erreichen. Das ist keine Langzeittherapie, aber es ist für die Patienten schon eine Alternative, weshalb sie zumindest auf dem Gebiet der systemischen Sklerose die Therapie abbrechen, wenn es aus ihrer Sicht nicht vorwärtsght.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Riemekasten. – Jetzt habe ich Frau Groß vom GKV-SV, dann Frau Ten Thoren vom IQWiG und dann Frau Wenzel-Seifert von der KBV. – Frau Groß, bitte.

Frau Groß: Ich habe eine Frage an die klinischen Experten, und zwar geht es um die Heterogenität der Erkrankungen bei den anderen chronischen PF-ILD. Das sind Erkrankungen, die von einer ganz unterschiedlichen Ätiologie herkommen, und die Zusammenfassung ist mit ähnlichen Pathomechanismen begründet. Meine Frage ist: Wie schätzen Sie diese Zusammenfassung dieser Erkrankungen ein? Welche Rolle spielt dabei die von der EMA geforderte Unterscheidung in dieses UIP-like pattern, also diese UIP-ähnlichen Muster im HRCT und diese nicht ähnlichen? Ist das ein Aspekt, der in Bezug auf die Ähnlichkeit zur IPF eine Rolle spielt, und spielt er auch bei der Auswahl der geeigneten Patienten in der Praxis eine Rolle?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Groß. – Jetzt habe ich Herrn Professor Kreuter. – Herr Professor Kreuter. – Man versteht gar nichts.

Herr Prof. Kreuter (DGP): Ich hoffe, jetzt. – Vielen Dank für diese sehr wichtige Frage. – Um noch einmal klarzumachen, was diese PF-ILD ist, ganz kurz: Das ist keine eigenständige Erkrankung, sondern das ist ein Phänotyp bei Patienten, die eine Lungenfibrose haben, die dann progredient verläuft. Darüber gibt es im Moment internationale von den Fachgesellschaften getriebene neue Definitionen, was als PF-ILD übernommen werden wird und übernommen werden soll. Da spielen die eben diskutierten Faktoren wie Lungenfunktion und andere Dinge eine wichtige Rolle. Wir wissen, dass die idiopathische Lungenfibrose – das hat der pharmazeutische Hersteller eben gesagt –, quasi der Prototyp des Ganzen ist. Ungefähr 95 Prozent oder mehr dieser Patienten sind stetig chronisch progredient, teilweise sehr heterogen verlaufend, aber progredient. Bei den anderen Erkrankungen ist das sehr unterschiedlich nach dem – sagen wir einmal – Subtyp; ob das eine Systemerkrankung im Fachgebiet von Frau Professor Riemekasten ist wie beispielsweise die rheumatoide Arthritis oder die bei uns in der Pneumologie sehr häufig zu sehende exogen allergische Alveolitis in ihrer fibrosierenden Form. Das ist ungefähr irgendetwas zwischen einem Viertel und 40 Prozent der Patienten, bei denen das verläuft. Wir wissen aus den Daten, die wir bisher haben – und die jüngsten Daten, die gerade aus Frankreich kommen, unterstützen das sehr gut: Das ist ein Subtyp bei diesen einzelnen Unterformen, der klinisch und prognostisch wie die idiopathische Lungenfibrose verläuft.

Vielleicht ganz kurz zu den radiologischen Unterscheidungen: Die radiologischen Unterscheidungen sind sehr komplex. Ich glaube, hier hat der pharmazeutische Hersteller zeigen können, dass es mehr oder weniger unabhängig von dem morphologischen Phänotyp ist, dass diese Effekte gesehen werden konnten. Wir wissen, dass dieser sogenannte UIP-Phänotyp radiologisch und/oder histologisch mit einer schlechteren Langzeitprognose behaftet ist. Es gibt Stimmen, die sagen, das liegt daran, dass das eher die fortgeschrittene Form der Erkrankung ist. Wir wissen aber – und hier darf ich noch mal auf Frau Professor Riemekasten verweisen, es gibt manche von diesen möglicherweise progredient verlaufenden Erkrankungen wie die SSc – nicht in dem Subtyp aus der SENSICIS-Studie, sondern der INBUILD-Studie gesehen. Wir haben fast nie einen UIP-Phänotyp zusammen, immer eher einen LSEP-Phänotyp. Über den wissen wir: Auch diese Erkrankung kann in sehr vielen Fällen, 25 bis 30 Prozent der Patienten, chronisch progredient verlaufen, sodass die Radiomorphologie zwar ein wichtiger Kofaktor sein kann, aber nicht sein muss, sondern es wirklich sehr ... (akustisch unverständlich).

Vielleicht mein letztes Wort zur Therapieauswahl: Die Therapieauswahl bestimmt sich – das ist, glaube ich, eine sehr wichtige Frage – tatsächlich danach, ob wir einen fibrosierenden, das heißt vernarbenden Prozess, oder einen eher radiomorphologisch oder mit anderen Biomarkern gemessenen entzündlichen Phänotyp haben. Um den entzündlichen Phänotyp geht es heute nicht, sondern es geht um den fibrosierenden vernarbenden Phänotyp, ... (akustisch unverständlich)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Kreuter. – Haben Sie noch Ergänzungen, Frau Riemekasten, weil Herr Kreuter mehrfach auf Ihre Spezialität und Ihr Fachgebiet verwiesen hat?

Frau Prof. Riemekasten (DGR): Ja. – Bei der systemischen Sklerose haben wir sehr häufig den NRCP-Typ und nicht so sehr den UIP-Typ. Es ist nicht klar, welche Ursachen dahinterstecken. Insofern spielt diese Unterscheidung im klinischen Alltag kaum eine Rolle. Aber dennoch ist die Erkrankung in sich sehr heterogen. Ich glaube, in der Studie sind sehr heterogene Patientengruppen eingeschlossen worden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Groß, hat das Ihre Frage beantwortet?

Frau Groß: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann habe ich jetzt Frau Ten Thoren vom IQWiG und danach Frau Wenzel-Seifert von der KBV.

Frau Dr. Ten Thoren: Ich habe eine Frage zu den Patientenzahlen im Anwendungsgebiet auch der anderen PF-ILD an die Kliniker. Es geht darum, dass der pU in diesem Anwendungsgebiet rund 4 500 bis 11 400 Patientinnen und Patienten in der GKV angegeben hat. Bei der Berechnung der Patientenzahlen ist aber das Problem aufgetreten, dass die Prävalenzangabe, auf der das Ganze basiert, von uns als IQWiG als nicht geeignet für die Berechnung angesehen wird. Das liegt vor allem darin begründet, dass sämtliche neuerkrankten Patientinnen und Patienten in dieser prävalenten Population fehlen. Es sind verstorbene Patientinnen und Patienten nicht herausgerechnet, und es sind auch nicht alle relevanten ICD-Codes berücksichtigt worden. So viel – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich verstehe jetzt nichts mehr. – Ja, Patientenzahl, wer kann dazu etwas sagen? Herr Vervölgyi, wollen Sie es präzisieren, oder haben Sie eine andere Frage?

Frau Dr. Ten Thoren: Ich war noch nicht ganz fertig, Entschuldigung. Ich war nur gerade irritiert, weil es zu einem Verbindungsproblem gekommen war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das kann mal passieren. Okay, also bitte weiter, Frau Ten Thoren.

Frau Dr. Ten Thoren: Jetzt weiß ich nicht, bis wohin es gehört worden ist. – Soll ich noch mal von vorne anfangen? Ich weiß nicht, bis wohin meine Frage vernommen worden ist. – Also, konkret geht es darum, ob den klinischen Sachverständigen noch Studien bekannt sind, denen man für Deutschland repräsentative Angaben zur Prävalenz oder Inzidenz in der Zielpopulation für dieses spezielle Anwendungsgebiet, also für die anderen PF-ILD, entnehmen könnte, weil, wie gesagt, die Basis, die wir gerade haben, nicht bewertbar ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte dazu? – Ja, bitte schön, Herr Professor Kreuter.

Herr Prof. Kreuter (DGP): Vielen Dank. – Im Grunde genommen beziehen sich viele Daten, auf die Sie gerade anspielen, wenn ich das richtig verstanden habe, auf Untersuchungen, die ich zusammen mit dem Helmholtz-Institut in München durchgeführt habe. Was wir hier gemacht haben – vielleicht zur Erläuterung für die anderen –, es sei denn, ich täusche mich jetzt, dass das in den Dossiers anders stand: Das sind Daten, die von Krankenkassen kommen. Warum ist es nicht einfacher, alles zu berücksichtigen? Nun, das liegt einfach an der Unschärfe, mit der wir im deutschen System Daten erfassen. Vielen von Ihnen ist bewusst, dass hinter ICD-Kodierungen nicht immer die Erkrankungen stecken, auf die wir schauen wollen, sondern da ist eine sehr große Unschärfe; auch deshalb eine große Unschärfe, weil diese Kodierung nicht immer beispielsweise so, wie das in der Welt der interstitiellen Lungenerkrankung sein sollte, durch ein sogenanntes multidisziplinäres Board – – Das heißt, dass Fachleute aus den unterschiedlichsten Fachrichtungen dabeisaßen. Diese Unschärfe lässt sich aus den schlechten Daten, die wir in Deutschland haben, leider nicht ausrechnen. Von daher sind diese Daten, die wir haben – – Hier sind viele Kollegen mit verschiedenster Expertise drin gewesen, also Pneumologen, Gesundheitsökonominnen usw., und haben das gemeinsam diskutiert. Es ist die beste Datenlage, die wir im Moment in Deutschland analysieren können. Zumindest für Deutschland gibt es keine. Es sind, wenn ich das richtig in Erinnerung habe, auch Register eingeführt worden. Register sind aber, da haben Sie

wieder recht, sehr schwierig zu verwerten, weil Register einen großen Bias in den Inklusionen von Patienten haben. Zu kranke Patienten werden nicht aufgenommen, Nichtexperten bzw. große Zentren-Patienten werden nicht aufgenommen. Von daher sind diese Daten, die Sie von Schwarzkopf et al. notiert haben, die besten, die wir im Moment in Deutschland haben und auch haben können. Bessere Daten werden wir niemals bekommen können, leider.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kreuter. – Frau Ten Thoren, Nachfrage oder zufrieden mit den relativ schlechten Daten?

Frau Dr. Ten Thoren: Zufrieden mit den schlechten Daten natürlich nicht, aber das kann man jetzt nicht ändern oder heilen; das ist einfach ein Fakt, wie es ist. – Noch eine kurze Nachfrage an Herrn Professor Kreuter, wenn ich darf. Es geht auch ganz schnell. Er hat gerade zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem chronisch progredient fibrosierenden Verlauf bei den PF-ILD ausgeführt. Habe ich das richtig verstanden, dass Sie da 95 Prozent gesagt haben, also dass 95 Prozent der Patienten einen chronisch progredienten fibrosierenden Verlauf hatten, oder habe ich das falsch verstanden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kreuter.

Herr Prof. Kreuter (DGP): Das haben Sie falsch verstanden. 95 Prozent der Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose, bei den anderen Erkrankungen – dazu gibt es eine sehr schöne Arbeit aus dem New England Journal von vor wenigen Wochen, die derzeit die beste Evidenz weltweit zusammenträgt. Da beträgt es irgendwas zwischen 25 und 40 Prozent, je nach Entität. Es gibt ein deutsches Register, um darauf kurz abzuheben, das sind Ergebnisse, die mir noch nicht vorliegen, aber hoffentlich in den nächsten Wochen. Das haben wir in Bezug darauf ausgewertet, wie viele Patienten einen solchen progredienten Phänotyp haben. Aber, wie gesagt, diese Daten habe ich noch nicht. Das, was ich bisher aus den Daten gesehen habe, ist etwas, das zwischen 25 und 40 Prozent liegt.

Frau Dr. Ten Thoren: Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Riemekasten.

Frau Prof. Riemekasten (DGR): Ich wollte zur Prävalenz noch etwas sagen. Beispielsweise gibt es Daten aus der Rheumatologie, wo Patienten mit rheumatoider Arthritis auf das Vorhandensein von interstitiellen Lungenerkrankungen dezidiert untersucht wurden, wo bei 10 bis 20 Prozent der Patienten eine interstitielle Lungenerkrankung gefunden werden konnte, und die rheumatoide Arthritis ist 1 Prozent der Bevölkerung. Dasselbe ist, wenn man auf die Gruppe der Spondyloarthritis schaut, also Morbus Bechterew oder so, dass hier etwa 5 Prozent eine interstitielle Lungenerkrankung aufweisen. Wenn man sich die einzelnen rheumatologischen Krankheitsfälle anschaut, sind die hinsichtlich der ILD-Koinzidenz oder Koprävalenz durchaus untersucht. Da kann man eine Reihe von Daten bekommen, aber am besten untersucht ist es bei der häufigsten rheumatoiden Arthritis.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön für diese Ergänzung, Frau Riemekasten. – Jetzt habe ich Frau Wenzel-Seifert, dann Herrn Vervölgyi und dann würde ich Schluss machen wollen. – Bitte schön, Frau Wenzel-Seifert.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Vielen Dank. – Ich würde gerne noch mal auf die SSc eingehen. Vom IQWiG ist nur eine Teilpopulation herangezogen worden, nämlich die Patienten, die mit BSC behandelt worden sind, und nicht die, die MMF bekommen haben. Wenn man sich die Daten zur FVC auf selbst überlassenes Surrogat betrachtet anschaut, dann sieht es so aus, dass die BSC-Behandelten eine wesentlich

schlechtere Abbremsung in ihrer Verschlechterung erfahren als diejenigen, die mit dem MMF behandelt worden sind. Zudem scheint der Effekt bei dieser Gruppe mit BSC auch nicht nachhaltig zu sein, da er von den Daten her gesehen im ersten Jahr deutlicher ausfällt als im zweiten Jahr. Daher meine Frage: Wie ist hier tatsächlich der Therapiestandard? Wer wird tatsächlich immunsuppressiv behandelt? Ich hatte Ihren vorherigen Ausführungen entnommen, dass Cyclophosphamid in Deutschland eine große Rolle spielt, MMF weniger und wohl auch auf einer schlechteren Evidenz. Aber welche Patienten werden tatsächlich mit Immunsuppressiva behandelt, und welche werden nicht damit behandelt? Und wenn ja, warum gibt es Kriterien dafür? Es stellt sich die Frage, welche Population für die Nutzenbewertung eigentlich herangezogen werden soll.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Professor Riemekasten.

Frau Prof. Riemekasten (DGR): Bei der systemischen Sklerose haben fast alle Patienten eine ILD in unterschiedlichem Ausmaß. Man muss sagen, auch viele mit der limitierten haben eine relativ konstante ILD, die kaum zu Buche schlägt, auch in der Prognose. Aber auch bei den Patienten mit diffuser systemischer Sklerose gibt es eine Reihe von Patienten, die leicht in dem Punkt zwischen 0 und 20 Prozent und relativ stabil sind. Generell gehen wir davon aus, dass 20 bis 30 Prozent der Patienten mit der diffus systemischen Sklerose deutlich progredient sind. Es ist so, dass die ersten fünf Jahre bei der systemischen Sklerose nach allem, was wir wissen, entscheidend sind und dass der Schaden, der dort passiert, nicht wiederzuholen ist. Das sind die Patienten, die dann auch permanent weiter diese Erkrankung aufweisen.

Wenn in den ersten Jahren keine ILD vorliegt, dann wird sie auch nicht später sein oder nur marginal vorhanden sein, wenn es keinen Progress gibt. Insofern richtet sich alles auf die Therapie der frühen Patienten. Ich habe eine Reihe von Patienten, die früher sehr aggressiv behandelt worden sind, aber jetzt mit Azathioprin behandelt werden oder einen stabilen Krankheitsverlauf in der Folge entwickelt haben, sodass wir immer wieder eigentlich die Patienten behandeln – – Wir machen halbjährlich und jährlich die Lungenfunktion und schauen, wer sich verschlechtert oder wer stabil bleibt, der wird anders oder konstant behandelt. Also, wir richten uns in der Behandlungsindikation vor allen Dingen nach Symptomen wie Husten oder nach Dyspnoe-Verschlechterung, aber auch nach der forcierten Vitalkapazität und nach dem HRCT-Bild. Sie müssen sich vorstellen, dass immer nur eine Subgruppe von Patienten tatsächlich mit Cyclophosphamid behandelt wird; das machen wir in der Regel nur mit sechs bis zwölf Monaten. Dann versuchen wir, auf ein nebenwirkungseffektärmeres Medikament wie Azathioprin oder MMF zurückzuführen. Wie gesagt, im Alter altert vielleicht auch das Immunsystem etwas, haben wir häufig Patienten, die dann stabil sind. Wenn Sie sich die große Gruppe der ILD betrachten, kommen Sie auf die relativ kleine Zahl von Patienten, die vielleicht mit Cyclophosphamid oder mit MMF behandelt wird. Aber das zeigt eigentlich nur, dass die Ärzte sehr wohl unterscheiden, wen sie von dieser großen Gruppe behandeln und wen nicht.

Bezüglich MMF: Das war ein Nebeneffekt dieser Studie. Er hat gezeigt, dass MMF in einer placebo-kontrollierten prospektiven Studie wirksam ist, obwohl das Medikament schon mindestens ein halbes Jahr stabil sein sollte. Insofern ist für uns die Kombination aus Immunsuppressiva plus Nintedanib, was vielleicht noch nicht gesagt wurde – – Es hat den Vorteil, dass es im Gegensatz zu den Immunsuppressiva nicht die respiratorischen Infekte erhöht und demzufolge für uns schon einen Zusatznutzen hat, weil es wirkt, aber eben nicht über die Immunsuppression. Das ist sozusagen schon ein deutlicher Erfolg. Warum das im zweiten Jahr vielleicht weniger ist, das kann ich auch noch nicht so ganz klären. Da ist zu sagen, dass nicht alle Patienten das Medikament weiter genommen haben, und dass es dann diese Erweiterungsstudie OLE gibt, in der alle Patienten in der Placebogruppe auch das Medikament

bekommen haben. Insofern weiß ich nicht, ob man das für die Jahre danach sauber aufschlüsseln kann. – Habe ich Ihre Frage so beantworten können?

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Riemekasten. – Ich frage jetzt mal: Frau Wenzel-Seifert, okay? – Ja – Dann habe ich jetzt, ich vermute dazu, Herrn Hastedt und Frau Bickel, dann kämen wir zu Herrn Vervölgyi. – Herr Hastedt, GKV-SV, dann Frau Bickel, Kassenärztliche Bundesvereinigung. – Herr Hastedt.

Herr Dr. Hastedt: Nicht direkt dazu, aber auch zu dem Anwendungsgebiet systemische Sklerose. Es war so, wenn ich das richtig verstanden habe, dass die EMA eine Postzulassungsstudie beauftragt hat. Ich wollte den pharmazeutischen Unternehmer bitten, ob er noch ein paar Sätze dazu sagen kann, wie der Stand der Dinge ist und ob aus seiner Sicht diese Studie auch relevante Informationen für die Nutzenbewertung liefern können und wie der zeitliche Ablauf ist, das heißt, wann mit Ergebnissen zu rechnen ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Hastedt. – Wer macht das für den pU? Herr Henschel?

Herr Dr. Henschel (Boehringer): Genau, dazu würde sich Herr Raming kurz äußern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte.

Herr Dr. Raming (Boehringer): Es ist tatsächlich so, dass zurzeit eine post-authorisation study abgestimmt wird. Es gibt allerdings kein konkretes Protokoll. Was wir sagen können, ist, dass über mehrere Jahre eine solche nichtinterventionelle Studie, also eine reine Beobachtungsstudie, geplant ist und zurzeit mit den Behörden abgestimmt wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Aber noch keine klare zeitliche Dimension. Okay. – Frau Bickel.

Frau Bickel: Ich habe noch eine Frage bezüglich der non-MMF-Population, bzw. in der Studie waren knapp 50 Prozent der Patienten mit MMF behandelt. Das hörte sich nicht so an, dass es den deutschen Versorgungsstandard widerspiegelt. Könnten Sie dazu als pharmazeutischer Unternehmer noch etwas sagen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): pU, wer macht das? – Herr Henschel.

Herr Dr. Henschel (Boehringer): Dazu würde Herr Raming etwas sagen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Raming.

Herr Dr. Raming (Boehringer): Ich müsste noch mal nachfragen. Ich hatte jetzt ein akustisches Problem. Die non-MMF-Population – –

Frau Bickel: Nein, ich habe mich vielleicht auch unklar ausgedrückt. Also, ungefähr 50 Prozent der Patienten waren in der Gesamtpopulation mit MMF behandelt. Wenn ich die Ausführungen der Klinikerin verstanden habe, entspricht das nicht unbedingt der Realität, wie in Deutschland behandelt wird. Vielleicht können Sie dazu noch etwas sagen?

Herr Dr. Raming (Boehringer): Dazu haben wir Recherchedaten, sodass man davon ausgehen kann, dass möglicherweise eher um 12 Prozent in Deutschland mit MMF behandelt werden. Das, was wir in der SENCIS-Studie sehen, spiegelt von der Versorgung her eher den US-Kontext repräsentativer wider. Da scheint der Anteil der MMF-behandelten Populationen ... (akustisch unverständlich)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Riemekasten, Sie haben sich ergänzend dazu durch Handheben gemeldet.

Frau Prof. Riemekasten (DGR): Das war keine nationale, sondern eine internationale Studie mit einem Studienleiter aus den USA. In den USA ist ganz klar MMF das Mittel der Wahl und allen anderen Medikamenten vorzuziehen. Die sind auch nicht so, dass sie Cyclophosphamid, gerade weil das häufig heute mehr i. v gegeben wird, und das Orale doch noch deutlich nebenwirkungsreicher ist, nehmen die dort vordringlich MMF. Das ist dort der Standard. Deshalb wurde MMF zugelassen und immerhin bei 50 Prozent der Studienpatienten gegeben. Insofern zeigt es diese Multinationalität und ein wenig auch den Alleingang und den etwas ungerechtfertigten Alleingang Deutschlands gegenüber MMF bei der Behandlung der ILD.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Riemekasten. – Frau Bickel, Nachfrage dazu.

Frau Bickel: Sie sagten gerade „ungerechtfertigt“. Liegt das an der fehlenden Zulassung, oder warum sagen Sie „ungerechtfertigt“?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Professor Riemekasten.

Frau Prof. Riemekasten (DGR): Bei der systemischen Sklerose, muss ich sagen, ist Nintedanib das einzige Mittel, das im Moment zugelassen ist. Wir haben keinerlei zugelassene Medikamente. Insofern hantieren wir mit der Erkrankung nur noch – nur! – im Prinzip mit nicht zugelassenen Medikamenten. Da geben wir generell sehr viel Immunsuppressiva wie Cyclophosphamid. Aber die Studien sind eben da, dass MMF etwa gleich gut wirkt wie Cyclophosphamid, mit etwas weniger Nebenwirkungen behaftet ist und sicherlich bei 70, 80 Prozent auch völlig den Effekt des Cyclophosphamids durchaus gleichwertig haben wird; vielleicht nicht bei allen. Leider ist es so, dass es hier im Gegensatz zu Cyclophosphamid sehr restriktiv verwendet wird, weil es keine formale Zulassung hat. Cyclophosphamid ist nebenwirkungsreicher, wird aber im Allgemeinen von den Krankenkassen akzeptiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Groß, Nachfrage dazu oder eigener Komplex?

Frau Groß: Es geht noch mal um die andere Erkrankung, aber auch da zur geeigneten zVT.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann fragen Sie jetzt dazu. Danach würde ich noch Herrn Vervölgyi und Herrn Behr das Wort geben wollen, aber dann wäre aber Feierabend. – Frau Groß jetzt, dann Herr Vervölgyi, dann Herr Behr.

Frau Groß: Es kam auch Kritik, dass in der Studie zu den anderen PF-ILD BSC nicht die geeignete Vergleichstherapie wäre. Da wir jetzt lange über MMF bei der SSc-ILD gesprochen haben, wäre meine Frage: Was wäre anstatt BCS in der Erstlinientherapie noch geeignet gewesen? Welche Substanzen hätte man noch einsetzen sollen? Hat in der Studie in dem Sinne etwas gefehlt? Habe ich Ihre Stellungnahme da richtig verstanden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Behr oder Frau Riemekasten? – Herr Behr.

Herr Prof. Behr (DGP): Ich kann dazu etwas sagen. Prinzipiell ist es so, dass viele Patienten entweder mit PF-ILD oder auch mit systemischer Sklerose und interstitieller Lungenerkrankung mit immunmodulatorischen Medikamenten behandelt werden. Das ist in Deutschland vor allem Azathioprin, was alternativ eingesetzt wird, aber einen großen Nachteil hat, weil es einen genetisch determinierten Enzym- polymorphismus gibt, der zu Leberschäden und -reaktionen führen kann und etwa in 20 bis 30 Prozent der Fälle zum Therapieabbruch führt. In Deutschland war auch die preisliche Situation – zumindest in der Vergangenheit – ein großes Argument für die Kassen, alle Off-label-Anträge, die wir für MMF gestellt haben, häufig abzulehnen; selbst wenn Patienten Azathioprin nicht vertragen hatten, das abzulehnen. Von daher haben wir in der Vergangenheit schon sehr zu kämpfen gehabt, diese Therapien unseren Patienten überhaupt anzubieten.

Cyclophosphamid, um das noch mal zu sagen, hat auch keine Zulassung; es ist aber sehr viel günstiger, wird häufig stationär oder tagesstationär im Rahmen von Krankenhausbehandlungen gegeben und fällt deshalb nicht in den entsprechenden Topf und fällt nicht auf. Das ist eine traurige Situation für unsere Patienten, wo es eigentlich eine besser verträgliche und auch besser wirksame Therapie mit MMF gebe, die man im Übrigen häufig auch bei den Nichtsklerodermiepatienten einsetzen kann. Wir haben vorhin gesagt, dass es eine heterogene Gruppe von PF-ILD, also progressiv fibrosierender Erkrankung ist, aber die haben häufig auch einen entzündlichen Anteil. Diesen haben wir in der Vergangenheit immer schon entzündungshemmend oder immunmodulatorisch behandelt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Behr. – Zufrieden, Frau Groß?

Frau Groß: Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich Herrn Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Vielen Dank. – Ich habe noch eine ganz andere Frage, nämlich zu den in den beiden Studien erhobenen patientenberichteten Endpunkten, und zwar an den Hersteller. Sie hatten für die INBUILD-Studie Ergebnisse zum L-PF nachgereicht; auch zum Responsekriterium 15 Prozent, wie es im aktuellen Methodenpapier des IQWiG dargelegt ist. Allerdings fehlen da Ergebnisse zum Gesamtscore; wenn Sie sich dazu vielleicht noch äußern könnten. Was uns auch aufgefallen ist: Sie ersetzen fehlende Werte mittels multipler Imputation. Im SAP sind da 1 000 Wiederholungen angegeben, in der Stellungnahme haben Sie aber nur 100 Wiederholungen verwendet, was gegebenenfalls Auswirkungen auf das Ergebnis haben kann. Vielleicht könnten Sie sich dazu noch äußern.

Eine letzte Frage zu dem ganzen Komplex: Sie haben zwar Ergebnisse zum L-PF und auch zu den 15 Prozent nachgereicht, zu allen anderen patientenberichteten Endpunkten, also zum Beispiel zum SGRQ in der Studie SENSICIS nicht, zum K-Bild nicht und zu anderen patientenberichteten Endpunkten auch nicht. Vielleicht könnten Sie sich auch dazu noch äußern, bitte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Drei Fragen an den pU, wer macht das? – Herr Henschel.

Herr Dr. Henschel (Boehringer): Ich wäre dann so frech und würde das verteilen. Zuerst würde Frau Mehlig antworten und dann Herr Voss.

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

Frau Dr. Mehlig (Boehringer): Sie sprachen den L-PF-Fragebogen speziell in der PF-ILD an. Dazu vorab noch kurz zum Hintergrund: Der L-PF ist ein recht neues Instrument, das spezifisch für die PF-ILD entwickelt und validiert wurde. Da haben wir zum einen weitere Validierungsstudien zum L-PF vorgelegt, die jetzt die PF-ILD-spezifische Validität noch mal bestätigen. Das waren einmal präspezifizierte Analysen auf Basis der RCT-Daten und externe Evidenz in Form von qualitativen Studien. Die Responderanalysen zu den 15 Prozent haben wir auch auf den L-PF nachgereicht. Da zeigten sich die Effekte sowohl bei Atemnot und Husten als auch beim Symptomgesamtscore, der diese beiden Symptome enthält und auch dem Impactscore, der die Beeinträchtigung auf die Lebensqualität abbildet. Da zeigte sich jeweils, dass die Verschlechterung um 15 Prozent signifikant niedriger ist als unter der zVT. – So viel dazu. – Zum K-Bild würde mein Kollege ergänzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Mehlig. – Wer macht weiter? Herr Dr. Voss, bitte.

Herr Dr. Voss (Boehringer): Ich glaube, die erste Frage war zur multiplen Imputation. Da war für Sensitivitätsanalysen im Analyseplan vorgesehen, 1 000 Imputationen zu machen. Es hat sich aber gezeigt, dass es eigentlich recht stabil ist, auch mit weniger Imputationen. Deshalb haben wir für diese Responderanalysen 100 genommen, insbesondere, weil wir sehr viele Analysen machen, die sehr laufzeitintensiv sind. Aber eigentlich würde man nicht erwarten, dass der Hintergrund einen großen Unterschied macht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Eine Sache ist noch offen, Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Auch die Frage ist noch nicht beantwortet worden, warum es zum Gesamtscore des L-PF – – Da gibt es nicht nur den Symptomgesamtscore und den Impactgesamtscore, sondern einen übergeordneten Gesamtscore. Dazu liegen keine Ergebnisse vor. Die andere Frage war zum SGRQ, warum es dazu keine Ergebnisse gibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Danke. – Wer macht das? – Herr Henschel.

Herr Dr. Henschel (Boehringer): Das würde noch mal Frau Mehlig übernehmen.

Frau Dr. Mehlig (Boehringer): Noch mal zum Gesamtscore insgesamt, den haben Sie jetzt angesprochen. Das hatten wir nicht analysiert. In der INBUILD-Studie wurden sowohl das Symptom Husten als auch Atemnot als sekundäre Endpunkte präspezifiziert, darauf lag der Fokus. Man hatte sich deshalb diese Scores auch noch mit diesem Gesamtscore angeschaut, aber da liegen uns die Ergebnisse zu dem Over-all, den Sie ansprachen, aktuell leider nicht vor.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt haben wir noch die anderen Fragebögen.

Herr Dr. Voss (Boehringer): Zu den Fragebögen kann ich noch sagen: Wir haben uns in der Stellungnahme auf den L-PF konzentriert. Das liegt daran, dass sich die anderen Fragebögen nicht als sehr sensitiv erwiesen haben. Der L-PF ist ein neues Tool, das wir validiert haben. Er spiegelt schön den progredienten Verlauf der Erkrankung, aber man kann im Placebo-Arm auch die Verschlechterung der Patienten abbilden. In den anderen Endpunkten wie dem K-Wert zum Beispiel haben wir überhaupt keine Änderung im Placebo-Arm gesehen und auch keine signifikanten Änderungen im stetigen Endpunkt. Daher war unser Fokus auf den L-PF, weil das das sensitivere Tool, zumindest in der INBUILD-Studie war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Vervölgyi, reicht das?

Herr Dr. Vervölgyi: Erst mal ja. Ich wollte nur noch kurz ergänzen, der SGRQ zum Beispiel ist nicht in der Studie im Bild erhoben worden, nur in der Studie SENCIS, und da gibt es keine Responderanalysen. Aber dann ist das jetzt einfach so. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das nehmen wir zur Kenntnis. Danke schön. – Jetzt habe ich keine Wortmeldungen mehr. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, die wesentlichen Punkte der letzten anderthalb Stunden zusammenzufassen. Wer macht das? – Herr Henschel.

Herr Dr. Henschel (Boehringer): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die gemeinsame Diskussion und die Möglichkeit der Zusammenfassung. Ich mache es auch wirklich ganz kurz. Wir sind schon weit fortgeschritten mit der Zeit. Wir haben heute einige Einschätzungen – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sie können die anderthalb Stunden gern noch einmal nachspielen, Herr Henschel.

Herr Dr. Henschel (Boehringer): Ich befürchte nein. Das sieht man an meiner Zusammenfassung jetzt. – Wir haben einige Einschätzungen zur Bedeutung von FVC für die Therapie gehört, dann zur Relevanz der Exazerbation, und zum Schluss haben wir noch über die respiratorischen Effekte gesprochen, die sich in der verbesserten Lebensqualität darstellen, im L-PF-Fragebogen. Wir können den Gesamtscore, wenn das hilfreich ist, gerne nachreichen. Das würden wir dann diese Woche noch machen, kurz vor Weihnachten. Außerdem haben wir zur Bedeutung der unerwünschten Ereignisse für die Patienten gesprochen. Hier sehen wir gesamthaft für die SSc wie auch die EMA insgesamt ein positives Risiko-Nutzen-Verhältnis. Damit möchte ich auch schon schließen und Ihnen allen frohe Festtage wünschen. – Herzlichen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. Herzlichen Dank dafür, dass Sie uns jetzt anderthalb Stunden Rede und Antwort gestanden haben. Das gilt für den pharmazeutischen Unternehmer ebenso wie für die klinischen Experten. Danke an die Vertreter der Bänke, PatV, dass Sie sich mit Fragen beteiligt haben, und an das IQWiG. Wir können damit diese Anhörung beenden.

Ich wünsche Ihnen noch namens der Mitglieder des Unterausschusses ruhige, frohe Weihnachten. Wir haben keine andere Alternative – ich sage mal: zu Recht –, als mehr oder weniger in der Häuslichkeit zu bleiben. Da können wir forschen und studieren und die evidenzbasierte Medizin vorantreiben – in Ermangelung von Tanzlustbarkeiten aller Art. Es wird trotzdem schön werden. Hoffentlich sehen wir uns im nächsten Jahr bei der einen oder anderen Anhörung wieder. Wir bleiben alle gesund. Deshalb an dieser Stelle: Alles Gute, auch fürs neue Jahr. Es kann eigentlich nur besser werden. In diesem Sinne beenden wir diese Anhörung und schließen auch die Sitzung des Unterausschusses für heute. Wir sehen uns morgen früh zur verabredeten Zeit wieder, auch zu den Nachbesprechungen von heute. – Danke schön.

Schluss der Anhörung: 13:32 Uhr