

Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V):

Nintedanib (neues Anwendungsgebiet: klinisch signifikante
progredient fibrosierende interstitielle
Lungenerkrankungen, 6 bis < 18 Jahre)

Vom 7. August 2025

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	19
4.	Verfahrensablauf	19
5.	Beschluss	21
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	29
B.	Bewertungsverfahren	30
1.	Bewertungsgrundlagen	30
2.	Bewertungsentscheidung.....	30
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	30
2.2	Nutzenbewertung	30
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	31
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	32
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	36
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	37
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	37
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	38
5.1	Stellungnahme: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	38

5.2	Stellungnahme: MSD Sharp & Dohme GmbH	62
5.3	Stellungnahme: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	69
5.4	Stellungnahme: Prof. Jürgen Behr	78
5.5	Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	85
5.6	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP), vertreten durch seinen Präsidenten PD Dr. Nicolaus Schwert, sowie von Prof. Dr. Jonas Schupp und Dr. Matthias Giese	89
D.	Anlagen	100
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	100
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	109

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

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

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

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Nintedanib (Ofev) wurde am 15. März 2015 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Steuer (Lauer-Steuer) gelistet.

Am 12. Februar 2025 hat Nintedanib die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, Satz 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 14. Februar 2025, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8

Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Nintedanib mit dem neuen Anwendungsgebiet

„Ofev wird angewendet bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren zur Behandlung von klinisch signifikanten progredient fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen (ILD)“

eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Mai 2025 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Nintedanib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Nintedanib nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Nintedanib (Ofev) gemäß Fachinformation

Ofev wird angewendet bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren zur Behandlung von klinisch signifikanten progredient fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen (ILD).

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 07.07.2025):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

¹ Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit klinisch signifikanten progredient fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen (ILDs)

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Nintedanib:

- Best Supportive Care

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Zur Behandlung von interstitiellen Lungenerkrankungen sind neben Nintedanib folgende Wirkstoffe zugelassen: Methylprednisolon, Prednisolon, Prednison.
- zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommen in der Behandlung von progredient fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen grundsätzlich Maßnahmen zur Unterstützung der Atemfunktion (Langzeit-Sauerstofftherapie, Pulmonale Rehabilitation, Physikalische Therapie (i.S. der Heilmittel-RL)), sowie eine Lungentransplantation in Frage.
- zu 3. Für Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit klinisch signifikanten progredient fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen liegen keine Beschlüsse vor.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt. Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Die Evidenz für das vorliegende Anwendungsgebiet ist insgesamt stark limitiert. Aufgrund fehlender Evidenz in Hinblick auf die relevante Population der 6-17-Jährigen konnten in der Evidenzsynopse nur Leitlinien mit Empfehlungen für Erwachsene berücksichtigt werden. In der gemeinsamen schriftlichen Äußerung der Gesellschaft für pädiatrische Pneumologie und der Gesellschaft für Kinderrheumatologie wird ebenfalls darauf verwiesen, dass Empfehlungen für Kinder und Jugendliche durch das Fehlen geeigneter randomisierter kontrollierter klinischer Studien sehr begrenzt seien und u.a. auf der Übertragung von Erfahrungen bei Erwachsenen auf Kinder beruhen. Für alle Patientinnen und Patienten erfolge eine unterstützende Behandlung durch u.a. einer Sauerstoffgabe und physiotherapeutischer Rehabilitation.

Zur Behandlung interstitieller Lungenerkrankungen sind Methylprednisolon, Prednisolon und Prednison zugelassen, diese haben jedoch bei der PF-ILD einen untergeordneten Stellenwert. Eine Lungentransplantation kommt für Patientinnen und Patienten mit progredient verlaufenden interstitiellen Lungenerkrankungen grundsätzlich als Therapieoption in Betracht. Vor dem Hintergrund, dass die Möglichkeit einer Lungentransplantation maßgeblich durch patientenindividuelle Kriterien bestimmt wird, u.a. Komorbiditäten, und zudem eine limitierte Verfügbarkeit von geeigneten Spenderorganen zu berücksichtigen ist, kann hinsichtlich der Lungentransplantation nicht von einer regelhaften Therapieoption für die Patientinnen und Patienten laut vorliegendem Anwendungsgebiet ausgegangen werden.

In der Gesamtbetrachtung bestimmt der G-BA für Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit klinisch signifikanten progredient fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen (ILDs) Best Supportive Care (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche,

patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Nicht-medikamentöse Maßnahmen im Sinne der Heilmittel-Richtlinie bzw. des Heilmittelkatalogs können zur Linderung der Symptome beitragen.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Nintedanib wie folgt bewertet:

Für Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit klinisch signifikanten progredient fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen (ILDs) ist ein Zusatznutzen von Nintedanib nicht belegt.

Begründung:

Im Dossier für die Nutzenbewertung wurden vom pharmazeutischen Unternehmer die Ergebnisse der Studie InPedILD vorgelegt. Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Parallelgruppenstudie zum Vergleich von Nintedanib mit Placebo, jeweils zusätzlich zu einer Standardtherapie nach Ermessen der Ärztin bzw. des Arztes. Eingeschlossen wurden insgesamt 39 Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit klinisch signifikanten fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen (ILD), im Verhältnis 2:1 (Nintedanib (N = 26) oder Placebo (N = 13)). Stratifizierungsfaktor war die Alterskategorie (6 bis < 12 Jahre vs. 12 bis ≤ 17 Jahre). Eine fibrosierende Erkrankung musste innerhalb der letzten 12 Monate vor Visite 1 durch eine Prüferärztin bzw. einen Prüferarzt mittels hochauflösender Computertomografie festgestellt und durch eine zentrale Beurteilung basierend auf vordefinierten Kriterien bestätigt worden sein. Die Patientinnen und Patienten mussten zusätzlich zu Visite 2 eine klinisch signifikante Erkrankung aufweisen, die charakterisiert war als Fan Score ≥ 3 oder 1 Merkmal einer klinischen Progression. Ein weiteres Einschlusskriterium war eine FVC von ≥ 25 % des Sollwertes erhoben zu Visite 2. Im Anschluss an die 24-wöchige doppelblinde Behandlungsphase der Studie konnten Patientinnen und Patienten beider Studienarme in eine offene Phase eintreten und wurden bis zum Studienende mit Nintedanib behandelt. Die Studie wurde von 2020 bis 2022 an 43 Zentren weltweit (inklusive Europa) durchgeführt.

Gemäß Studienprotokoll war in beiden Studienarmen eine patientenindividuelle, klinisch notwendige Standardtherapie zusätzlich zur Intervention oder Vergleichsmedikation möglich, die während der gesamten Studie angepasst werden durfte. Darüber hinaus konnten die Ärztinnen und Ärzte nach eigenem Ermessen individuell indizierte Arzneimittel in beiden Studienarmen einsetzen, sofern diese nicht explizit gemäß Studienprotokoll ausgeschlossen waren. Konkrete Angaben dazu, inwiefern und wie häufig in der Studie unterstützende Maßnahmen im Sinne einer BSC eingesetzt wurden, legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier nicht vor und verweist auf den Studienbericht. Insgesamt werden die in der Studie InPedILD erlaubten supportiven Therapien als hinreichend zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC erachtet.

Unsicherheiten der Studie

In die Studie InPedILD wurden Patientinnen und Patienten mit klinisch signifikanten fibrosierenden ILD unterschiedlicher Ätiologie eingeschlossen. Eine im Zulassungsprozesses von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) einberufene Ad-hoc-Expertengruppe sieht diese Zusammenfassung als geeignete Lösung an, insbesondere aufgrund der ähnlichen Pathomechanismen und der Seltenheit der einzelnen Grunderkrankungen. Es bleibt jedoch unklar, ob die Ergebnisse der Studie InPedILD auf andere, in der Studie unter- oder nicht repräsentierte ILD-Grunderkrankungen übertragbar sind.

Darüber hinaus war der Einschluss in die Studie nicht auf Patientinnen und Patienten mit progredienten Erkrankungen beschränkt. Aus den Patientencharakteristika geht hervor, dass zu Studienbeginn bei ca. 10 % der Patientinnen und Patienten keine klinische Progression vorlag. Zusätzlich geht aus den Angaben im Studienbericht hervor, dass Protokollverletzungen hinsichtlich der Einschlusskriterien zum Vorliegen einer fibrosierenden ILD (ca. 5 %) dokumentiert wurden. Grundsätzlich könnte eine Patientin oder ein Patient mehr als eines der genannten Kriterien nicht erfüllen. Es bleibt jedoch unklar, wie viele Patientinnen und Patienten dies insgesamt betrifft.

Trotz der beschriebenen Unsicherheiten wird davon ausgegangen, dass die Studienpopulation der Studie InPedILD die Patientinnen und Patienten mit klinisch signifikanten progredient fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen hinreichend abbildet.

Aus den Patientencharakteristika geht darüber hinaus hervor, dass ca. 18 % der Patientinnen und Patienten der Studie InPedILD die Diagnose einer ILD mit systemischer Sklerose (SSc-ILD) aufwiesen, welche nicht vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst ist. Da es sich um einen geringen Anteil an Patientinnen und Patienten handelt, werden für die vorliegende Bewertung trotzdem die Daten der Gesamtpopulation herangezogen.

Evidenztransfer

Der pharmazeutische Unternehmer zieht zur Bewertung des Zusatznutzens zusätzlich zur Studie InPedILD im Rahmen eines Evidenztransfers die Studie INBUILD mit Erwachsenen heran. Bei der Studie INBUILD handelt es sich um eine placebokontrollierte randomisierte Parallelgruppenstudie zu Nintedanib, in der erwachsene Patientinnen und Patienten mit chronischer progredient fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen untersucht wurden. Der pharmazeutische Unternehmer begründet die Notwendigkeit eines Evidenztransfers damit, dass die Studie InPedILD aufgrund der geringen Prävalenz bei Kindern und Jugendlichen als Pharmakokinetik- und Sicherheitsstudie konzipiert wurde. Die Zulassung der europäischen Arzneimittelbehörde EMA sei entsprechend auch durch die Übertragbarkeit der Wirksamkeit und Sicherheit von der erwachsenen Patientenpopulation auf die pädiatrische Patientenpopulation begründet. Der pharmazeutische Unternehmer vertritt die Auffassung, dass die Voraussetzungen für einen Evidenztransfer auch für die Nutzenbewertung erfüllt seien, da u.a. die Pathogenese und das Krankheitsbild bei Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen hinreichend ähnlich seien. Zudem sei die vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie bei Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen identisch und ein Zusatznutzen von Nintedanib bei Erwachsenen im Anwendungsgebiet anderer chronisch progredient fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen festgestellt worden.

Die Ableitung des Zusatznutzens für Erwachsene im genannten Anwendungsgebiet beruht maßgeblich auf dem Endpunkt akute Exazerbationen oder Tod. Bei den Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren ist innerhalb der Studie InPedILD nur eine Exazerbation im Interventionsarm aufgetreten. Zudem weicht die Operationalisierung von akuten Exazerbationen zwischen den Studien InPedILD und INBUILD voneinander ab. Auch im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens führten die Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie und weitere klinische Sachverständige aus, dass sich die Definition der akuten

Exazerbation von interstitiellen Lungenerkrankungen zwischen Kindern und Erwachsenen unterscheidet, die zugrunde liegenden Konzepte seien jedoch ähnlich.

Der von der EMA akzeptierte Evidenztransfer beruht dagegen auf dem Behandlungseffekt von Nintedanib auf die forcierte Vitalkapazität (FVC) bei Erwachsenen. Die explorativen Wirksamkeitsdaten bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten wurden durch eine Extrapolationsanalyse gestützt, bei der ein geschätzter Behandlungseffekt auf die FVC (Prozentwert vom Soll) über 24 Wochen bei Erwachsenen mit idiopathischer Lungenfibrose, anderen progredient fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen und interstitieller Lungenerkrankung mit systemischer Sklerose verwendet wurde, um die Wirksamkeit bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen abzuleiten. Bei der FVC handelt es sich um einen Surrogatparameter, für den seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine geeignete Surrogatvalidierung vorgelegt wurde². Der Endpunkt FVC ist somit nicht per se patientenrelevant. Es liegt daher keine geeignete Extrapolationsanalyse auf Basis der Daten eines patientenrelevanten Endpunktes vor, der für die Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt werden könnte.

Darüber hinaus wird im EPAR darauf hingewiesen, dass trotz der vorhandenen Ähnlichkeiten auch Unterschiede in den pathophysiologischen Abläufen der Lungenfibrose bei Kindern und Erwachsenen festgestellt wurden. Zudem sei die Identifizierung von pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen eine Herausforderung, da keine der klinischen, radiologischen oder histologischen Kriterien, die für die Diagnose einer Lungenfibrose bei erwachsenen Patientinnen und Patienten verwendet werden, auf pädiatrische Fälle zutreffen.³ Auch vor dem Hintergrund der Heterogenität der vorliegenden Patientenpopulation mit klinisch signifikanten fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen unterschiedlicher Ätiologie verbleibt daher eine Unsicherheit bzgl. der notwendigen hinreichenden Ähnlichkeit des Krankheitsbildes zwischen Erwachsenen und Kindern.

Zusammenfassend ist auf Basis der vorliegenden Daten und Unsicherheiten die Übertragung der Ergebnisse von Erwachsenen aus der Studie INBUILD auf Kinder und Jugendliche für die Bewertung des Zusatznutzens nicht möglich.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Es traten keine Todesfälle im Studienverlauf auf.

Morbidität

Akute Exazerbation oder Tod

Der pharmazeutische Unternehmer legt Auswertungen zum kombinierten Endpunkt akute Exazerbationen oder Tod vor. Da es sich bei einer akuten Exazerbation um ein potenziell

² Nutzenbewertungsbeschluss des G-BA vom 4. Februar 2021: Nintedanib (neues Anwendungsgebiet: andere chronische progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankungen (PF-ILDs))

³ Nintedanib European Public Assessment Report (EPAR)

lebensbedrohliches Ereignis handelt, werden die beiden Komponenten (Exazerbation, Tod) als hinreichend ähnlich bezüglich ihres Schweregrads eingeschätzt.

In der Studie InPedILD wurde eine akute Exazerbation definiert als eine signifikante Verschlechterung der Atemwege über einen Zeitraum von vier Wochen, die eine Änderung der regulären Behandlung erforderlich machte. Für die Einordnung mussten zwei oder mehr der folgenden Kriterien erfüllt sein, deren Erhebung im Rahmen der UEs erfolgte:

- Anstieg der Atemfrequenz um $\geq 20\%$
- Verschlechterung oder Entwicklung einer Dyspnoe
- Verschlechterung oder Entwicklung von Anomalitäten in der Thoraxaufnahme
- Erhöhung des Sauerstoffbedarf zur Erreichung der individuellen Basissättigung (in Ruhe oder bei Belastung)
- Notwendigkeit einer zusätzlichen Beatmungsunterstützung (zusätzlich zum Sauerstoff)
- Verschlechterung der Spirometrie bei Kindern und Jugendlichen, die in der Lage sind, die Tests durchzuführen ($\geq 10\%$ vom Ausgangswert der Vitalkapazität)
- verminderte Belastungstoleranz

Es bleibt unklar, ob alle eingehenden Ereignisse wie beispielsweise der Anstieg der Atemfrequenz oder die Verschlechterung der Spirometrie als Laborparameter unmittelbar von der Patientin oder dem Patienten spürbar und damit direkt patientenrelevant sind. Die einzige aufgetretene Exazerbation in der Studie InPedILD kann jedoch, u.a. da diese zu einer Hospitalisierung führte, als patientenrelevant eingeordnet werden. Die Operationalisierung von akuten Exazerbationen wird daher in der vorliegenden Datensituation als hinreichend patientenrelevant angesehen.

Für den Endpunkt akute Exazerbation oder Tod zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Belastbarkeit erhoben mittels 6-Minuten-Gehtest (6MWT)

In der Studie wurde der 6MWT zu Baseline (Woche 0) sowie zu Woche 24 und 52 durchgeführt. Für den Endpunkt Belastbarkeit erhoben mittels des 6MWT legt der pharmazeutische Unternehmer für das Dossier stetige Auswertungen zu Veränderungen vom Ausgangswert bis zu Woche 24 vor. Zusätzlich gingen in das Modell auch Werte von Patientinnen und Patienten zu Woche 52 ein. Da die Patientinnen und Patienten nach Woche 24 in die offene Studienphase gewechselt sind und in dieser auch die Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms mit Nintedanib behandelt wurden, ist die eindeutige Zuordnung von Effekten nach Woche 24 nicht möglich. Im Stellungnahmeverfahren führt der pharmazeutische Unternehmer aus, dass zwar zusätzliche Daten nach Woche 24 in die Analysen eingehen, das MMRM-Modell die Behandlungsunterschiede jedoch ausschließlich auf Basis der bis zu Woche 24 beobachteten Daten schätzt, sodass spätere Daten die Schätzung nicht beeinflussen. Da eine eindeutige Zuordnung jedoch weiterhin nicht möglich ist und die Effektschätzungen deutlich abweichen können, je nachdem ob Werte nach einem bestimmten Zeitpunkt in das MMRM-Modell eingehen oder nicht, werden die Daten weiterhin als unsicher eingeschätzt.

Insgesamt sind daher die vom pU vorgelegten Auswertungen zum Endpunkt Belastbarkeit, erhoben mittels 6MWT, nicht für die Nutzenbewertung geeignet.

Forcierte Vitalkapazität (FVC)

Die FVC ist eine prognostische Kenngröße der Lungenfunktionsdiagnostik und damit ein Surrogatparameter. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Daten zur Surrogatvalidierung der FVC für die Mortalität sind nicht geeignet, da in der vorliegenden

Situation der Effekt auf das Surrogat nicht groß genug ist, um einen Effekt auf das Gesamtüberleben abzuleiten. Der pharmazeutische Unternehmer ordnet den Endpunkt in seinem vorliegenden Dossier der Morbidität zu. Weitere Angaben, ob sich aus der FVC auch Effekte auf die Endpunkte der Kategorie Morbidität ableiten ließen, liegen jedoch nicht vor. Des Weiteren legt der pharmazeutische Unternehmer keine Daten vor, die einen Effekt für Kinder und Jugendliche ableiten ließen. Die FVC wird daher nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Lebensqualität

Zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität legt der pharmazeutische Unternehmer Daten des generischen Instruments Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) zur Erfassung der Lebensqualität von Kindern und Jugendlichen vor. Der Fragebogen umfasst 23 Fragen und bildet die gesundheitsbezogene Lebensqualität über die 4 Dimensionen körperliche Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion sowie schulische Funktion ab. Abhängig vom Alter der Patientinnen und Patienten wurden unterschiedliche Fragebogen ausgefüllt: PedsQL Young Child Report (< 8 Jahre), PedsQL Child Report (8 bis < 13 Jahre) und der PedsQL Report for Teens ($\geq$ 13 Jahre). Die Erhebung erfolgte jeweils zum Zeitpunkt des Screenings, zu Woche 24 und Woche 52. Der pharmazeutische Unternehmer legt für alle Patientinnen und Patienten Auswertungen der patientenberichteten Version sowie Auswertungen der elternberichteten Version vor. Da die direkte Einschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch die Patientinnen und Patienten bevorzugt wird, werden die Auswertungen der patientenberichteten Version für die Nutzenbewertung herangezogen.

Der pharmazeutische Unternehmer legt unter anderem Responderanalysen jeweils zu einer Verbesserung bzw. Verschlechterung um ≥ 15 Punkte vor (Skalenspannweite 0 bis 100), die nicht a priori präspezifiziert waren. Aufgrund des im vorliegenden Anwendungsgebiet zu erwartenden progredienten Krankheitsverlauf wird in der vorliegenden Nutzenbewertung die Verschlechterung als geeignete Operationalisierung betrachtet.

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mittels PedsQL, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Nebenwirkungen

Der pharmazeutische Unternehmer legt zu den Gesamtraten der UEs sowie SUEs jeweils Analysen mit und ohne erkrankungsbezogene Ereignisse vor. Es bleibt unklar, welche konkreten Ereignisse vom pU als erkrankungsbezogene Ereignisse betrachtet wurden. Da in die Gesamtrate der SUEs keine Ereignisse eingehen, die eindeutig der Grunderkrankung zuzuordnen sind, wird für die vorliegende Nutzenbewertung die Gesamtrate der SUEs ohne erkrankungsbezogene Ereignisse berücksichtigt.

SUEs und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Spezifische UEs

Leber- und Gallenerkrankungen (SUEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (UEs), Diarrhö (UEs)

Für die Endpunkte Leber- und Gallenerkrankungen (SUEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (UEs) sowie Diarrhö (UEs) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Gesamtbewertung

Für Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit klinisch signifikanten progredient fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen liegen für die Nutzenbewertung Ergebnisse der Studie InPedILD zum Vergleich von Nintedanib gegenüber Placebo, jeweils zusätzlich zu einer Standardtherapie, vor. Die Daten ermöglichen vergleichende Aussagen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best Supportive Care.

In der Kategorie der Mortalität sind im Rahmen der Studie keine Ereignisse aufgetreten.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich für den Endpunkt „Akute Exazerbation oder Tod“ kein statistisch signifikanter Unterschied. Für den Endpunkt „Belastbarkeit erhoben mittels 6-Minuten-Gehtest (6MWT)“ liegen keine geeigneten Daten vor. Für die Kategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben mittels PedsQL, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Kategorie der Nebenwirkungen zeigen sich ebenfalls keine statistisch signifikanten Vor- oder Nachteile.

Zusammenfassend ist ein Zusatznutzen für Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit klinisch signifikanten progredient fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best Supportive Care nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Nintedanib. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: „Ofev wird angewendet bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren zur Behandlung von klinisch signifikanten progredient fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen (ILD).“ Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Best Supportive Care bestimmt.

Für Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit klinisch signifikanten progredient fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen liegen für die Nutzenbewertung Ergebnisse der Studie InPedILD zum Vergleich von Nintedanib gegenüber Placebo, jeweils zusätzlich zu einer Standardtherapie, vor. Die Daten ermöglichen vergleichende Aussagen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

In der Kategorie der Mortalität sind im Rahmen der Studie keine Ereignisse aufgetreten. In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich für den Endpunkt „Akute Exazerbation oder Tod“ kein statistisch signifikanter Unterschied. Für den Endpunkt „Belastbarkeit erhoben mittels 6-Minuten-Gehtest (6MWT)“ liegen keine geeigneten Daten vor. Für die Kategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben mittels PedsQL, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Kategorie der Nebenwirkungen zeigen sich ebenfalls keine statistisch signifikanten Vor- oder Nachteile.

Der pharmazeutische Unternehmer zieht zur Bewertung des Zusatznutzens zusätzlich zur Studie InPedILD im Rahmen eines Evidenztransfers die Studie INBUILD mit Erwachsenen heran. Auf Basis der vorliegenden Daten und Unsicherheiten ist jedoch für die Bewertung des Zusatznutzens eine Übertragung der Ergebnisse von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche nicht möglich.

Zusammenfassend ist ein Zusatznutzen für Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit klinisch signifikanten progredient fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best Supportive Care nicht belegt.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Dem Beschluss werden die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt.

Die angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist mit Unsicherheit behaftet, u.a. dadurch, dass es keinen allgemeinen Konsens für die Diagnostik der Fibrose bei Kindern und Jugendlichen gibt. Des Weiteren bleibt bei der Ermittlung des Anteils an Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren unklar, ob die Anteile aus einer inzidenten oder prävalenten Patientenpopulation erhoben wurden und inwiefern diese übertragbar sind.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Ofev (Wirkstoff: Nintedanib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 3. Juni 2025):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/ofev-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung sollte nur nach Einbeziehen eines multidisziplinären Teams (Ärzte, Radiologen, Pathologen), die Erfahrung mit der Diagnose und Behandlung von fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen (ILDs) haben, erfolgen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Juli 2025).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ und „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt. (durchschnittliche Körpergewicht für 6-jährige Patienten und Patientinnen: 23,6 kg; durchschnittliche Körpergewicht für 17-jährige Patienten und Patientinnen: 67,2 kg).

Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit klinisch signifikanten progredient fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen (ILDs)

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Nintedanib	kontinuierlich, 2 x täglich	365,0	1	365,0
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich			

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung / Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Nintedanib 23,0 – 33,4 kg	75 mg	150 mg	6 x 25 mg	365,0	2 190 x 25 mg
> 57,5 kg	150 mg	300 mg	2 x 150 mg	365,0	730 x 150 mg
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Nintedanib 25 mg	120 WKA	1 283,63 €	1,77 €	0,00 €	1 281,86 €
Nintedanib 150 mg	60 WKA	2 878,44 €	1,77 €	0,00 €	2 876,67 €
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				
Abkürzungen: WKP = Weichkapseln					

Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2025

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang

stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerfO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Nintedanib (Ofev); Ofev® Weichkapseln; Stand: Februar 2025

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 25. Februar 2025 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 14. Februar 2025 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Nintedanib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 17. Februar 2025 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Nintedanib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 12. Mai 2025 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Mai 2025 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. Juni 2025.

Die mündliche Anhörung fand am 23. Juni 2025 statt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 29. Juli 2025 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 7. August 2025 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	25. Februar 2025	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	18. Juni 2025	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung

Unterausschuss Arzneimittel	23. Juni 2025	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	1. Juli 2025 15. Juli 2025	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	29. Juli 2025	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	7. August 2025	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 7. August 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



5. Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Nintedanib (neues Anwendungsgebiet: klinisch signifikante progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankungen, 6 bis < 18 Jahre)

Vom 7. August 2025

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 7. August 2025 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 18. September 2025 (BAnz AT 17.10.2025 B7) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Nintedanib gemäß dem Beschluss vom 4. Februar 2021 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

Nintedanib

Beschluss vom: 7. August 2025

In Kraft getreten am: 7. August 2025

BAnz AT TT. MM JJJ Bx

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 12. Februar 2025):

Ofev wird angewendet bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren zur Behandlung von klinisch signifikanten progredient fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen (ILD).

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 7. August 2025):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit klinisch signifikanten progredient fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen (ILDs)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Best Supportive Care

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Nintedanib gegenüber Best Supportive Care:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:⁴

Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit klinisch signifikanten progredient fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen (ILDs)

⁴ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A25-30), sofern nicht anders indiziert.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Es traten keine Todesfälle auf.
Morbidität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie InPedILD: Nintedanib vs. Placebo

Mortalität

Endpunkt	Nintedanib + BSC		Placebo + BSC		Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert
Gesamt mortalität^a (zu Woche 24)					
	26	n. e. 0 (0)	13	n. e. 0 (0)	-

Morbidität

Endpunkt	Nintedanib + BSC		Placebo + BSC		Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC	
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert	
akute Exazerbation ^b oder Tod						
	26	n. e. 1 (3,9)	13	n. e. 0 (0)	k. A. ^c	
		Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Woche 24 MW (SE)	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Woche 24 MW (SE)	MD [95 %-KI] p-Wert
Belastbarkeit (6MWT)						
	keine geeigneten Daten					

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Nintedanib + BSC		Placebo + BSC		Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ^d	
PedsQL –Verschlechterung um ≥ 15 Punkte zu Woche 24 ^e						
	26	0 (0)	13	1 (9,1)	n. b. ^f	

Nebenwirkungen

Endpunkt	Nintedanib + BSC		Placebo + BSC		Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ^d	
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)						
	26	22 (84,6)	13	11 (84,6)	-	

Endpunkt	Nintedanib + BSC		Placebo + BSC		Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ^d
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	26	1 (3,8)	13	1 (7,7)	0,5 [0,03; 7,37] 0,734
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
	26	2 (7,7)	13	0 (0)	2,59 [0,13; 50,38] 0,397
Leber- und Gallenerkrankungen (SOC, SUEs)					
	26	0 (0)	13	0 (0)	n. b.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs)					
	26	22 (84,6)	13	11 (84,6)	1,00 [0,75; 1,33] > 0,999
Diarrhö (PT, UEs)					
	26	10 (38,5)	13	2 (15,4)	2,50 [0,64; 9,78] 0,163
a. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs oder den Erhebungen des Vitalstatus im eCRF. b. akute Exazerbationen waren definiert als eine signifikante Verschlechterung der Atemwege über einen Zeitraum von vier Wochen, die eine Änderung der regulären Behandlung erforderlich machte, basierend auf zwei oder mehr der folgenden Kriterien: Anstieg der Atemfrequenz um $\geq 20\%$, Verschlechterung oder Entwicklung einer Dyspnoe, Verschlechterung oder Entwicklung von Anomalitäten in der Thoraxaufnahme, Erhöhung des Sauerstoffbedarf zur Erreichung der individuellen Basissättigung (in Ruhe oder bei Belastung), Notwendigkeit einer zusätzlichen Beatmungsunterstützung (zusätzlich zum Sauerstoff), Verschlechterung der Spirometrie bei Kindern und Jugendlichen, die in der Lage sind, die Tests durchzuführen ($\geq 10\%$ vom Ausgangswert der Vitalkapazität), verminderte Belastungstoleranz. c. Der pU verzichtet aufgrund der geringen Ereigniszahl auf die Berechnungen zu HR (inklusive 95 %-KI) und p-Wert d. wenn nicht anders angegeben: Berechnung des IQWiG von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach Martín Andrés & Silva Mato, 1994); Im Fall von 0 Ereignissen in einem Studienarm wurde bei der Berechnung von Effekt und KI der Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen verwendet. e. Eine Abnahme des Scores um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100). f. Log-Link-Poisson-Modell mit robuster Varianzschätzung mit den Kovariablen Ausgangswert (stetig), Altersgruppe (6 bis < 12 Jahre, 12 bis < 18 Jahre) und Behandlungsgruppe Verwendete Abkürzungen: 6MWT = 6-Minuten-Gehtest; BSC = Best supportive Care; eCRF = electronic Case Report Form; HR = Hazard Ratio; k. A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; MD = Mittelwertdifferenz; MW = Mittelwert; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e. = nicht erreicht; PedsQL = Pediatric Quality of Life Questionnaire; PT = bevorzugter Begriff; RR = relatives Risiko; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SOC = Systemorganklasse; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis					

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit klinisch signifikanten progredient fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen (ILDs)

circa 1 – 35 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Ofev (Wirkstoff: Nintedanib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 3. Juni 2025):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/ofev-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung sollte nur nach Einbeziehen eines multidisziplinären Teams (Ärzte, Radiologen, Pathologen), die Erfahrung mit der Diagnose und Behandlung von fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen (ILDs) haben, erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit klinisch signifikanten progredient fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen (ILDs)

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Nintedanib	23 393,95 € - 34 999,49 €
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Tab: 15. Juli 2025)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit klinisch signifikanten progredient fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen (ILDs)

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen

Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 7. August 2025 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 7. August 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 28.10.2025 B4

(<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0>)

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 14. Februar 2025 ein Dossier zum Wirkstoff Nintedanib eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. Mai 2025 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

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

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

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

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

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

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nintedanib (Neues Anwendungsgebiet: klinisch signifikante progredient fibrosierende interst



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nintedanib (Neues Anwendungsgebiet: klinisch signifikante progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankungen, 6 bis < 18 Jahre)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Nintedanib
- **Handelsname:** Ofev
- **Therapeutisches Gebiet:** klinisch signifikante fibrosierende interstitielle Lungenerkrankungen mit progressivem Phänotyp (Krankheiten des Atmungssystems)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Boehringer Ingelheim Pharma GmbH
- **Vorgangsnummer:** 2025-02-15-D-1156

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.02.2025
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.05.2025
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 05.06.2025
- **Beschlussfassung:** Anfang August 2025
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 Verfo

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers

Modul 1

(PDF 405,69 kB)

Modul 2

(PDF 582,27 kB)

Modul 3

(PDF 1,55 MB)

Modul 4

(PDF 2,73 MB)

Anhang zu Modul 4

(PDF 1,06 MB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1177/>

15.05.2025 - Seite 1 von 4

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 1,65 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Nintedanib (Ofev)

Ofev wird angewendet bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren zur Behandlung von klinisch signifikanten progredient fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen (ILD).

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit klinisch relevanten progredient fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen (ILDs)

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Nintedanib:

Best Supportive Care

Stand der Information: Februar 2022

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.05.2025 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 797,84 kB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 249,29 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 05.06.2025
 - Mündliche Anhörung: 23.06.2025
- Bitte melden Sie sich bis zum 16.06.2025 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(Word 37,34 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **05.06.2025** elektronisch bevorzugt über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Nintedanib - 2025-02-15-D-1156*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

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

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

Die mündliche Anhörung am 23.06.2025 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 16.06.2025 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang August 2025). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

Verfahren vom 01.01.2015 (Verfahren abgeschlossen)

Verfahren vom 15.03.2015 (Verfahren abgeschlossen) [aufgehoben]

Verfahren vom 15.04.2019 (Verfahren abgeschlossen)

Verfahren vom 15.08.2020 (Verfahren abgeschlossen)

Verfahren vom 15.08.2020 (Verfahren abgeschlossen)

Verfahren vom 15.02.2025 (Stellungnahmeverfahren eröffnet)

[Letzte Änderungen](#) | [als RSS-Feed](#) ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 23. Juni 2025 um 11:45 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	04.06.2025
MSD Sharp & Dohme GmbH	03.06.2025
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	05.05.2025
Univ.-Prof. Dr. med. Jürgen Behr Direktor, Medizinische Klinik und Poliklinik V LMU Klinikum der Universität München	03.06.2025
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	05.06.2025
Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP), vertreten durch PD Dr. Nicolaus Schwert, <i>sowie von</i> Prof. Dr. Jonas Schupp Medizinische Hochschule Hannover <i>und</i> Prof. Dr. Matthias Griesse, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München	05.06.2025

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG						
Hr. Dr. Raming	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Miede	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Völkel	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein	Nein
Fr. Dr. Mehlig	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Fr. Walz	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Seddiqzai	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA						
Hr. Dr. Heinken	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Schmidt	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Bussilliat	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Datum	04.06.2025
Stellungnahme zu	Nintedanib (Ofev®)
Stellungnahme von	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Einleitung Am 12.02.2025 wurde die Zulassung von Nintedanib (Ofev®) auf die Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren mit klinisch signifikanten progredient fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen (ILD) sowie auf die Behandlung einer interstitiellen Lungenerkrankung bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren⁵ mit systemischer Sklerose (SSc-ILD) erweitert (European Medicines Agency, 2024). Im Dossier hat die Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (im Folgenden Boehringer Ingelheim) die Bewertung des Zusatznutzens von Nintedanib in den sich daraus ableitenden beiden Teilanwendungsgebieten wie folgt vorgenommen:	Die allgemeinen Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.

⁵ Wortlaut der Fachinformation: „Ofev wird angewendet zur Behandlung einer interstitiellen Lungenerkrankung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren mit systemischer Sklerose (SSc-ILD).“ Im Anwendungsgebiet der SSc-ILD wird in der vorliegenden Nutzenbewertung ausschließlich auf die Erweiterung für Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren Bezug genommen.

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
• Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit klinisch signifikanten progredient fibrosierenden ILD: Basierend auf dem Transfer der Evidenz aus dem Anwendungsgebiet der anderen chronischen progredient fibrosierenden ILD bei erwachsenen Patientinnen und Patienten auf die pädiatrische Population wird ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen abgeleitet (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2025a). • Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit SSc-ILD: Es liegen keine Ergebnisse vor, die eine Beschreibung des Zusatznutzens ermöglichen. Der Zusatznutzen in diesem Teilanwendungsgebiet lässt sich somit nicht belegen (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2025b). Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) stellt in seinen Dossierbewertungen vom 15.05.2025 fest, dass ein Zusatznutzen von Nintedanib für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren mit klinisch signifikanten progredient fibrosierenden ILD sowie SSc-ILD nicht belegt sei (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2025a; Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2025b). Dies begründet das IQWiG damit, dass im Anwendungsgebiet der klinisch signifikanten progredient fibrosierenden ILD der vorgelegte Evidenztransfer nicht möglich sei bzw. im Anwendungsgebiet der SSc-ILD keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens vorlägen. Im Folgenden nimmt Boehringer Ingelheim zu den Dossierbewertungen des IQWiG zu Nintedanib im neuen pädiatrischen Anwendungsgebiet Stellung und legt dar, dass insbesondere der Evidenztransfer zur	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																		
Bewertung des Zusatznutzens im Anwendungsgebiet der klinisch signifikanten progredient fibrosierenden ILD herangezogen werden kann. Tabelle 1: Inhaltsverzeichnis <table> <tr> <td>1.</td><td>Zusammenfassung der wesentlichen Aspekte der Stellungnahme</td></tr> <tr> <td>2.</td><td>Hintergrund und Einordnung der vorliegenden Evidenz</td></tr> <tr> <td>3.</td><td>Der Transfer der Evidenz aus dem Anwendungsgebiet der erwachsenen Patientinnen und Patienten auf die pädiatrische Population kann zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden</td></tr> <tr> <td>4.</td><td>Methodische Aspekte</td></tr> </table> Tabelle 2: Abkürzungsverzeichnis <table> <tr> <th>Abkürzung</th><th>Bedeutung</th></tr> <tr> <td>6-MWT</td><td>6-Minuten Gehtest (6-Minute Walk Test)</td></tr> <tr> <td>Boehringer Ingelheim</td><td>Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG</td></tr> <tr> <td>BSC</td><td>Best Supportive Care</td></tr> <tr> <td>ChILD</td><td>Interstitielle Lungenerkrankung im Kindesalter (Childhood Interstitial Lung Disease)</td></tr> </table>	1.	Zusammenfassung der wesentlichen Aspekte der Stellungnahme	2.	Hintergrund und Einordnung der vorliegenden Evidenz	3.	Der Transfer der Evidenz aus dem Anwendungsgebiet der erwachsenen Patientinnen und Patienten auf die pädiatrische Population kann zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden	4.	Methodische Aspekte	Abkürzung	Bedeutung	6-MWT	6-Minuten Gehtest (6-Minute Walk Test)	Boehringer Ingelheim	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	BSC	Best Supportive Care	ChILD	Interstitielle Lungenerkrankung im Kindesalter (Childhood Interstitial Lung Disease)	
1.	Zusammenfassung der wesentlichen Aspekte der Stellungnahme																		
2.	Hintergrund und Einordnung der vorliegenden Evidenz																		
3.	Der Transfer der Evidenz aus dem Anwendungsgebiet der erwachsenen Patientinnen und Patienten auf die pädiatrische Population kann zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden																		
4.	Methodische Aspekte																		
Abkürzung	Bedeutung																		
6-MWT	6-Minuten Gehtest (6-Minute Walk Test)																		
Boehringer Ingelheim	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG																		
BSC	Best Supportive Care																		
ChILD	Interstitielle Lungenerkrankung im Kindesalter (Childhood Interstitial Lung Disease)																		

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
EMA	Europäische Arzneimittel Agentur (European Medicines Agency)	
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss	
ILD	Interstitielle Lungenerkrankung (Interstitial Lung Disease)	
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen	
MAR	Missing at random	
MMRM	Mixed Model for Repeated Measures	
PIP	Pädiatrischer Prüfplan (Paediatric Investigation Plan)	
pU	Pharmazeutischer Unternehmer	
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)	
REML	Restricted Maximum Likelihood	
SAS	Statistical Analysis System	
SSc-ILD	Interstitielle Lungenerkrankung bei systemischer Sklerose (Systemic Sclerosis-associated Interstitial Lung Disease)	
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	1. Zusammenfassung der wesentlichen Aspekte der Stellungnahme - Für die betrachtete vulnerable Patientenpopulation der Kinder und Jugendlichen stellt Nintedanib eine effektive, sichere und erstmals für sie zugelassene gezielt antifibrotisch wirksame Therapieoption dar, die maßgeblich dazu beiträgt, den hohen therapeutischen Bedarf bei der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit dieser schwerwiegenden und potenziell lebensbedrohlichen Erkrankung zu decken. - In der vorliegenden Situation ist ein Evidenztransfer aus Sicht von Boehringer Ingelheim die bestmögliche Näherung an die Beantwortung der vorliegenden Fragestellung und kann zur Ableitung des Zusatznutzens für das Anwendungsgebiet der Kinder und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren mit klinisch signifikanten progredient fibrosierenden ILD herangezogen werden, da:	Der pharmazeutische Unternehmer zieht zur Bewertung des Zusatznutzens zusätzlich zur Studie InPedILD im Rahmen eines Evidenztransfers die Studie INBUILD mit Erwachsenen heran. Bei der Studie INBUILD handelt es sich um eine placebokontrollierte randomisierte Parallelgruppenstudie zu Nintedanib, in der erwachsene Patientinnen und Patienten mit chronischer progredient fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen untersucht wurden. Der pharmazeutische Unternehmer begründet die Notwendigkeit eines Evidenztransfers damit, dass die Studie InPedILD aufgrund der geringen Prävalenz bei Kindern und Jugendlichen als Pharmakokinetik- und Sicherheitsstudie konzipiert wurde. Die Zulassung der europäischen Arzneimittelbehörde EMA sei entsprechend auch durch die Übertragbarkeit der Wirksamkeit und Sicherheit von der erwachsenen Patientenpopulation auf die pädiatrische Patientenpopulation begründet. Der pharmazeutische Unternehmer vertritt die Auffassung, dass die Voraussetzungen für einen Evidenztransfer auch für die Nutzenbewertung erfüllt seien, da u.a. die Pathogenese und das Krankheitsbild bei Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen hinreichend ähnlich seien. Zudem sei die vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie bei

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	○ alle Kriterien für die Übertragbarkeit der Evidenz der erwachsenen Patientinnen und Patienten auf die pädiatrische Population erfüllt sind: ▪ vergleichbarer Wirkmechanismus ▪ vergleichbares Erkrankungsbild ▪ vergleichbares klinisches Ansprechen auf die Behandlung ▪ identische oder vergleichbare zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) ▪ Zusatznutzen bei erwachsenen Patientinnen bzw. Patienten ▪ keine Effektmodifikation nach dem Merkmal Alter ○ aufgrund der geringen Prävalenz und der damit einhergehenden starken Einschränkungen in der Generierung von Evidenz zur Wirksamkeit und Sicherheit im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Übertragung der Evidenz auch im Rahmen des Zulassungsverfahrens mit dem Paediatric Investigation Plan (PIP) als notwendig erachtet und präspezifiziert wurde, ○ trotz der Einschränkungen in der Evidenzgenerierung mit der Studie InPedILD® randomisierte kontrollierte Daten	Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen identisch und ein Zusatznutzen von Nintedanib bei Erwachsenen im Anwendungsgebiet anderer chronisch progredient fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen festgestellt worden. Die Ableitung des Zusatznutzens für Erwachsene im genannten Anwendungsgebiet beruht maßgeblich auf dem Endpunkt akute Exazerbationen oder Tod. Bei den Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren ist innerhalb der Studie InPedILD nur eine Exazerbation im Interventionsarm aufgetreten. Zudem weicht die Operationalisierung von akuten Exazerbationen zwischen den Studien InPedILD und INBUILD voneinander ab. Auch im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens führten die Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie und weitere klinische Sachverständige aus, dass sich die Definition der akuten Exazerbation von interstitiellen Lungenerkrankungen zwischen Kindern und Erwachsenen unterscheidet, die zugrunde liegenden Konzepte seien jedoch ähnlich. Der von der EMA akzeptierte Evidenztransfer beruht dagegen auf dem Behandlungseffekt von Nintedanib auf die forcierte Vitalkapazität (FVC) bei Erwachsenen. Die explorativen Wirksamkeitsdaten bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten wurden durch eine Extrapolationsanalyse gestützt, bei der ein geschätzter Behandlungseffekt auf die FVC (Prozentwert vom Soll)

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	vorliegen, anhand derer mit der präspezifizierten Extrapolationsanalyse unter Verwendung eines Bayes'schen Ansatzes eine statistische Beurteilung der Wirksamkeit möglich ist sowie ○ die Zulassung durch die European Medicines Agency (EMA) auf der Grundlage der Übertragung der Evidenz der erwachsenen Patientinnen und Patienten auf die pädiatrische Population ausgesprochen wurde.	über 24 Wochen bei Erwachsenen mit idiopathischer Lungenfibrose, anderen progredient fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen und interstitiellen Lungenerkrankung mit systemischer Sklerose verwendet wurde, um die Wirksamkeit bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen abzuleiten. Bei der FVC handelt es sich um einen Surrogatparameter, für den seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine geeignete Surrogatvalidierung vorgelegt wurde⁶. Der Endpunkt FVC ist somit nicht per se patientenrelevant. Es liegt daher keine geeignete Extrapolationsanalyse auf Basis der Daten eines patientenrelevanten Endpunktes vor, der für die Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt werden könnte.

⁶ Nutzenbewertungsbeschluss des G-BA vom 4. Februar 2021: Nintedanib (neues Anwendungsgebiet: andere chronische progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankungen (PF-ILDs))

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Darüber hinaus wird im EPAR darauf hingewiesen, dass trotz der vorhandenen Ähnlichkeiten auch Unterschiede in den pathophysiologischen Abläufen der Lungenfibrose bei Kindern und Erwachsenen festgestellt wurden. Zudem sei die Identifizierung von pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen eine Herausforderung, da keine der klinischen, radiologischen oder histologischen Kriterien, die für die Diagnose einer Lungenfibrose bei erwachsenen Patientinnen und Patienten verwendet werden, auf pädiatrische Fälle zutreffen. ⁷ Auch vor dem Hintergrund der Heterogenität der vorliegenden Patientenpopulation mit klinisch signifikanten fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen unterschiedlicher Ätiologie verbleibt daher eine Unsicherheit bzgl. der notwendigen

⁷ Nintedanib European Public Assessment Report (EPAR)

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		hinreichenden Ähnlichkeit des Krankheitsbildes zwischen Erwachsenen und Kindern. Zusammenfassend ist auf Basis der vorliegenden Daten und Unsicherheiten die Übertragung der Ergebnisse von Erwachsenen aus der Studie INBUILD auf Kinder und Jugendliche für die Bewertung des Zusatznutzens nicht möglich.
	2. Hintergrund und Einordnung der vorliegenden Evidenz Die interstitielle Lungenerkrankung im Kindesalter (chILD) umfasst ein Spektrum von mehr als 200 seltenen und heterogenen Lungenerkrankungen bei Säuglingen, Kindern und Jugendlichen. Einige Kinder mit chILD entwickeln eine progrediente Lungenfibrose, eine schwerwiegende und lebensbedrohliche Erkrankung (Deterding et al., 2019; Griesse, 2022). In Ermangelung zugelassener Medikamente zur Behandlung von chILD umfasste die medikamentöse Behandlung vor der Zulassung von Nintedanib im Anwendungsgebiet in der Regel eine Immunmodulation (Bush et al., 2015), aber es fehlt an Belegen, die diesen Ansatz zu Zulassungen im Anwendungsgebiet geführt hätten. Da eine große randomisierte kontrollierte Studie (RCT) aufgrund der Seltenheit	Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	der Erkrankung⁸ nicht durchführbar ist, wurde mit der EMA ein PIP (EMA-001006-PIP05-18) abgestimmt, um die Anwendung von Nintedanib bei Kindern und Jugendlichen (im Alter von 6 bis 17 Jahren) mit klinisch signifikanter fibrosierender ILD zu untersuchen und vorhandene Evidenz aus den Studien mit erwachsenen Patientinnen und Patienten auf diese Population zu übertragen (European Medicines Agency, 2019). Angesichts der geringen Prävalenz individueller (und sogar gruppierter) Diagnosen wurde dabei ein dem Studienprogramm für Erwachsene mit progredient fibrosierenden ILD (INBUILD®) ähnlicher Basket-Ansatz zur Gruppierung von Patientinnen und Patienten auf der Grundlage der Ähnlichkeit der zugrunde liegenden Pathophysiologie für die Durchführbarkeit der vorgeschlagenen pädiatrischen Studie als erforderlich erachtet (European Medicines Agency, 2019). In der	

⁸ Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation: 1-35 Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit klinisch signifikanten progredient fibrosierenden ILD bzw. 0-8 Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit SSC-ILD

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Folge wurde die klinische Studie InPedILD® geplant und führte im Ergebnis erstmals zu einer Zulassung einer gezielt antifibrotischen Therapieoption, die maßgeblich dazu beiträgt, den hohen therapeutischen Bedarf bei der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit dieser schwerwiegenden und potenziell lebensbedrohlichen Erkrankung zu decken.	
S. I.13, S. I. 43	3. Der Transfer der Evidenz aus dem Anwendungsgebiet der erwachsenen Patientinnen und Patienten auf die pädiatrische Population kann zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden Aufgrund der begrenzten Evidenz in der pädiatrischen Population wurde im Dossier ein Transfer der Evidenz aus dem Anwendungsgebiet der erwachsenen Patientinnen und Patienten mit anderen chronischen progredient fibrosierenden ILD auf die vorliegende Population der Kinder und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren mit klinisch signifikanten progredient fibrosierenden ILD vorgenommen (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2025a). Dies ist möglich, da die Kriterien der EMA für die Übertragbarkeit der Evidenz (vergleichbarer Wirkmechanismus, vergleichbares Krankheitsbild und vergleichbares klinisches Ansprechen auf die Behandlung) im vorliegenden Fall erfüllt sind. Zudem wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) in der	Der pharmazeutische Unternehmer zieht zur Bewertung des Zusatznutzens zusätzlich zur Studie InPedILD im Rahmen eines Evidenztransfers die Studie INBUILD mit Erwachsenen heran. Bei der Studie INBUILD handelt es sich um eine placebokontrollierte randomisierte Parallelgruppenstudie zu Nintedanib, in der erwachsene Patientinnen und Patienten mit chronischer progredient fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen untersucht wurden. Der pharmazeutische Unternehmer begründet die Notwendigkeit eines Evidenztransfers damit, dass die Studie InPedILD aufgrund der geringen Prävalenz bei Kindern und Jugendlichen als Pharmakokinetik- und Sicherheitsstudie konzipiert wurde. Die Zulassung der europäischen Arzneimittelbehörde EMA sei entsprechend auch durch die Übertragbarkeit der Wirksamkeit und Sicherheit von der erwachsenen Patientenpopulation auf die pädiatrische Patientenpopulation begründet. Der pharmazeutische Unternehmer vertritt die Auffassung, dass die Voraussetzungen für

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	pädiatrischen und adulten Population die gleiche zVT (Best Supportive Care [BSC]) bestimmt, mit dem G-BA Beschluss vom 04.02.2021 ein Hinweis für einen geringen Zusatznutzen bei den erwachsenen Patientinnen und Patienten mit anderen chronischen progredient fibrosierenden ILD festgestellt sowie keine Effektmotifikation durch das Merkmal Alter nachgewiesen (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020; Gemeinsamer Bundesausschuss, 2021a). In seiner Nutzenbewertung zum Anwendungsgebiet der klinisch signifikanten progredient fibrosierenden ILD bei Kindern und Jugendlichen kommt das IQWiG zu dem Ergebnis, dass der Evidenztransfer in der vorliegenden Situation nicht möglich sei. Zum einen wird dies mit der „Datensituation in der vorliegenden, sehr kleinen Stichprobe“ begründet (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2025b). Es handelt sich im vorliegenden Anwendungsgebiet um eine sehr seltene Erkrankung⁸, in der die Generierung von Evidenz zur Wirksamkeit und Sicherheit nur eingeschränkt möglich ist. Darüber hinaus ist insbesondere die Erreichung einer ausreichend großen Anzahl an Ereignissen im Endpunkt akute Exazerbationen in der vorliegenden Situation nicht möglich. Vor diesem Hintergrund ist ein Evidenztransfer die bestverfügbare Näherung an die Beantwortung der vorliegenden Fragestellung.	einen Evidenztransfer auch für die Nutzenbewertung erfüllt seien, da u.a. die Pathogenese und das Krankheitsbild bei Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen hinreichend ähnlich seien. Zudem sei die vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie bei Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen identisch und ein Zusatznutzen von Nintedanib bei Erwachsenen im Anwendungsgebiet anderer chronisch progredient fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen festgestellt worden. Die Ableitung des Zusatznutzens für Erwachsene im genannten Anwendungsgebiet beruht maßgeblich auf dem Endpunkt akute Exazerbationen oder Tod. Bei den Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren ist innerhalb der Studie InPedILD nur eine Exazerbation im Interventionsarm aufgetreten. Zudem weicht die Operationalisierung von akuten Exazerbationen zwischen den Studien InPedILD und INBUILD voneinander ab. Auch im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens führten die Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie und weitere klinische Sachverständige aus, dass sich die Definition der akuten Exazerbation von interstitiellen Lungenerkrankungen zwischen Kindern und Erwachsenen unterscheidet, die zugrunde liegenden Konzepte seien jedoch ähnlich. Der von der EMA akzeptierte Evidenztransfer beruht dagegen auf dem Behandlungseffekt von Nintedanib auf die forcierte

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Auch im Rahmen des mit der EMA abgestimmten PIP war eine Übertragung des Behandlungseffekts von Nintedanib bei Erwachsenen auf die pädiatrische Population präspezifiziert. Aus Sicht der EMA ist dies insbesondere möglich und angebracht, da eine Wirksamkeitsstudie aufgrund der geringen Prävalenz bei Kindern und Jugendlichen⁹ als nicht durchführbar erachtet wird und dementsprechend die pädiatrische Studie nicht für statistische Tests in Bezug auf Wirksamkeitsendpunkte gepowert ist (European Medicines Agency, 2019; European Medicines Agency, 2024). Gleichwohl liegen mit der Studie InPedILD® randomisierte kontrollierte Daten vor (Evidenzlevels Ib gemäß Klassifizierung der Evidenzstufen in 5. Kapitel § 5 Abs. 6 Satz 4 Verfahrensordnung (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2025)), anhand derer mit der	Vitalkapazität (FVC) bei Erwachsenen. Die explorativen Wirksamkeitsdaten bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten wurden durch eine Extrapolationsanalyse gestützt, bei der ein geschätzter Behandlungseffekt auf die FVC (Prozentwert vom Soll) über 24 Wochen bei Erwachsenen mit idiopathischer Lungenfibrose, anderen progredient fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen und interstitiellen Lungenerkrankung mit systemischer Sklerose verwendet wurde, um die Wirksamkeit bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen abzuleiten. Bei der FVC handelt es sich um einen Surrogatparameter, für den seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine geeignete Surrogatvalidierung vorgelegt wurde⁹. Der Endpunkt FVC ist somit nicht per se patientenrelevant. Es liegt daher keine geeignete

⁹ Nutzenbewertungsbeschluss des G-BA vom 4. Februar 2021: Nintedanib (neues Anwendungsgebiet: andere chronische progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankungen (PF-ILDs))

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	präspezifizierten Extrapolationsanalyse unter Verwendung eines Bayes'schen Ansatzes eine statistische Beurteilung der Wirksamkeit möglich ist. In diese Analyse gehen alle durch den G-BA in vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren bewerteten Studien im Anwendungsgebiet der ILD ein – somit Studien, die die hohen Qualitätsanforderungen eines RCTs erfüllen. Die Robustheit der Ergebnisse der Extrapolationsanalyse wird zudem durch Sensitivitätsanalysen gestützt (European Medicines Agency, 2024; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2025a). Auf Basis der Übertragung der Evidenz erteile die EMA die Zulassung für Kinder und Jugendliche mit fibrosierender ILD (European Medicines Agency, 2024). Dementsprechend wird die Zulassung des pädiatrischen Anwendungsgebietes von Nintedanib mit der Übertragbarkeit der Wirksamkeit und Sicherheit von der	Extrapolationsanalyse auf Basis der Daten eines patientenrelevanten Endpunktes vor, der für die Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt werden könnte. Darüber hinaus wird im EPAR darauf hingewiesen, dass trotz der vorhandenen Ähnlichkeiten auch Unterschiede in den pathophysiologischen Abläufen der Lungenfibrose bei Kindern und Erwachsenen festgestellt wurden. Zudem sei die Identifizierung von pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen eine Herausforderung, da keine der klinischen, radiologischen oder histologischen Kriterien, die für die Diagnose einer Lungenfibrose bei erwachsenen Patientinnen und Patienten verwendet werden, auf pädiatrische Fälle zutreffen.¹⁰ Auch vor dem Hintergrund der Heterogenität der vorliegenden Patientenpopulation mit klinisch signifikanten fibrosierenden

¹⁰ Nintedanib European Public Assessment Report (EPAR)

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	erwachsenen Patientenpopulation auf die pädiatrische Population begründet. Zum anderen führt das IQWiG aus, dass ein Evidenztransfer nicht möglich sei, da „im maßgeblichen Endpunkt akute Exazerbationen die Operationalisierung zwischen den Studien InPedILD und INBUILD gegebenenfalls nicht vergleichbar“ sei (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2025b). Obgleich die Operationalisierung von akuten Exazerbationen in den Studien InPedILD® und INBUILD® nicht identisch ist und auf den jeweils in der Literatur beschriebenen Kriterien beruht (Collard et al., 2016; Griesse, 2018), so handelt es sich dennoch um vergleichbar schwerwiegende und lebensbedrohliche Ereignisse, die mit einer akuten und bedeutsamen Verschlechterung der Atemwegserkrankung einhergehen und in den Studien adäquat erfasst wurden. Dabei sind in der Regel die betroffenen Erwachsenen und Kinder durch die Verschlechterung oder Entwicklung des Leitsymptoms Dyspnoe stark beeinträchtigt (Clement et al., 2016; Leuschner & Behr, 2017; Kolb et al., 2018). Die im Rahmen des Auftretens von akuten Exazerbationen spürbar sich verschlechternde respiratorische Funktion führt dazu, dass weiterführende Untersuchungen (z.B. Bildgebung) bei Erwachsenen und Kindern veranlasst werden, um die Diagnose zu erhärten. Auch die Outcomes von akuten Exazerbationen bei erkrankten	interstitiellen Lungenerkrankungen unterschiedlicher Ätiologie verbleibt daher eine Unsicherheit bzgl. der notwendigen hinreichenden Ähnlichkeit des Krankheitsbildes zwischen Erwachsenen und Kindern. Zusammenfassend ist auf Basis der vorliegenden Daten und Unsicherheiten die Übertragung der Ergebnisse von Erwachsenen aus der Studie INBUILD auf Kinder und Jugendliche für die Bewertung des Zusatznutzens nicht möglich. Für Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit klinisch signifikanten progredient fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen liegen für die Nutzenbewertung Ergebnisse der Studie InPedILD zum Vergleich von Nintedanib gegenüber Placebo, jeweils zusätzlich zu einer Standardtherapie, vor. Die Daten ermöglichen vergleichende Aussagen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best Supportive Care. In der Kategorie der Mortalität sind im Rahmen der Studie keine Ereignisse aufgetreten. In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich für den Endpunkt „Akute Exazerbation oder Tod“ kein statistisch signifikanter Unterschied. Für den Endpunkt „Belastbarkeit erhoben mittels 6-Minuten-Gehtest (6MWT)“ liegen keine geeigneten Daten vor. Für die Kategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Erwachsenen und Kindern sind vergleichbar. Wie bei Erwachsenen sind akute Exazerbationen bei Kindern, die an ILD leiden, mit deutlich erhöhter Morbidität und Mortalität verbunden. Eine Studie von Seidel et al. zeigte, dass die meisten akuten Exazerbationen von Kindern mit ILD durch Atemwegsinfektionen (94,4%) ausgelöst wurden und symptomatisch zu vermehrter Dyspnoe und erhöhter Atemfrequenz führten. Unter den an ILD verstorbenen Kindern konnte die Mortalität in 60,4% der Fälle mit einer akuten Exazerbation in Verbindung gebracht werden. Das Auftreten von Todesfällen steht somit auch bei Kindern oft in Verbindung mit dem Auftreten von akuten Exazerbationen (Seidl et al., 2022). Insgesamt kann aus Sicht von Boehringer Ingelheim somit der vorgelegte Evidenztransfer zur Ableitung des Zusatznutzens für das Anwendungsgebiet der Kinder und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren mit klinisch signifikanten progredient fibrosierenden ILD herangezogen werden.	mittels PedsQL, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Kategorie der Nebenwirkungen zeigen sich ebenfalls keine statistisch signifikanten Vor- oder Nachteile. Zusammenfassend ist ein Zusatznutzen für Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit klinisch signifikanten progredient fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best Supportive Care nicht belegt.
S. I. 34, S. I. 27	4. Methodische Aspekte In seiner Nutzenbewertung zum Anwendungsgebiet der klinisch signifikanten progredient fibrosierenden ILD bei Kindern und Jugendlichen merkt das IQWiG an, dass die vorgelegten Auswertungen zur Belastbarkeit (erhoben mittels 6-Minute Walk Test [6-MWT]) nicht für die Nutzenbewertung geeignet seien, da	In der Studie wurde der 6MWT zu Baseline (Woche 0) sowie zu Woche 24 und 52 durchgeführt. Für den Endpunkt Belastbarkeit erhoben mittels des 6MWT legt der pharmazeutische Unternehmer für das Dossier stetige Auswertungen zu Veränderungen vom Ausgangswert bis zu Woche 24 vor. Zusätzlich gingen in das Modell

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	das verwendete Modell nicht eindeutig sei. Es sei unklar, ob mit der Formulierung „Behandlung zu jeder Visite“ bzw. „Ausgangswert zu jeder Visite“ die Interaktionen zwischen Variablen betrachtet werden, und ob die Variablen „Ausgangswert zu Woche 0“ und „Behandlung“ separat ins Modell eingehen (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2025b). Die absolute Veränderung gegenüber dem Ausgangswert wurde für alle stetigen Endpunkte mittels eines Mixed Effects Model für Repeated Measures (MMRM) (mittels Restricted Maximum Likelihood [REML]-Schätzung) basierend auf allen Patientinnen und Patienten mit mindestens einem weiteren Wert zum Ausgangswert bis zu Woche 52 berechnet. Im statistischen Modell waren als feste Effekte die Altersgruppe und die Interaktionsterme Behandlung×Visite und Ausgangswert×Visite und ein zufälliger Effekt für die Patientin bzw. den Patienten vorgesehen. Die Variable „Visite“ wurde dabei als „repeated measure“ modelliert. Da die Analyse mit der SAS-Prozedur „proc mixed“ (SAS Institute Inc., 2020) durchgeführt wurde, ist es nicht notwendig, die Einzelkomponenten „Ausgangswert zu Woche 0“ und „Behandlung“ separat aufzunehmen, da dies das zugrundeliegende Modell nicht ändert. Subgruppen wurden anhand von Interaktionstests bewertet. Im MMRM wurde der Interaktionsterm Behandlung×Visite durch Behandlung×Visite×Subgruppe ersetzt.	auch Werte von Patientinnen und Patienten zu Woche 52 ein. Da die Patientinnen und Patienten nach Woche 24 in die offene Studienphase gewechselt sind und in dieser auch die Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms mit Nintedanib behandelt wurden, ist die eindeutige Zuordnung von Effekten nach Woche 24 nicht möglich. Im Stellungnahmeverfahren führt der pharmazeutische Unternehmer aus, dass zwar zusätzliche Daten nach Woche 24 in die Analysen eingehen, das MMRM-Modell die Behandlungsunterschiede jedoch ausschließlich auf Basis der bis zu Woche 24 beobachteten Daten schätzt, sodass spätere Daten die Schätzung nicht beeinflussen. Da eine eindeutige Zuordnung jedoch weiterhin nicht möglich ist und die Effektschätzungen deutlich abweichen können, je nachdem ob Werte nach einem bestimmten Zeitpunkt in das MMRM-Modell eingehen oder nicht, werden die Daten weiterhin als unsicher eingeschätzt. Insgesamt sind daher die vom pU vorgelegten Auswertungen zum Endpunkt Belastbarkeit, erhoben mittels 6MWT, nicht für die Nutzenbewertung geeignet.

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Zudem wird vom IQWiG angemerkt, dass durch die Berücksichtigung von Werten nach Woche 24 (offene Studienphase), eine eindeutige Zuordnung von Effekten nach Woche 24 nicht möglich sei (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2025b). Wie in Abschnitt 4.2.5.2.3 des Dossiers erläutert, gingen bei den MMRM-Analysen zwar zusätzlich die Daten nach Woche 24 bis Woche 52 ein, trotzdem wurden nur die Ergebnisse des doppelblinden Beobachtungszeitraums zu Woche 24 dargestellt (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2025a). Das MMRM-Modell schätzt die Behandlungsunterschiede ausschließlich auf Basis der bis zu Woche 24 beobachteten Daten, sodass spätere Daten die Schätzung nicht beeinflussen. Unter der missing-at-random-(MAR)-Voraussetzung kann ihre Einbeziehung sogar die Präzision der Schätzung verbessern. Somit beeinträchtigt die Einbeziehung von Daten nach Woche 24 nicht die Gültigkeit der Schätzungen des Behandlungseffekts zu Woche 24. Das IQWiG merkt des Weiteren an, dass das Merkmal „zugrunde liegende ILD-Diagnose“ (Surfactant-Protein-Mangel; chronische Hypersensitivitätspneumonitis; toxische oder bestrahlungsinduzierte oder medikamenteninduzierte Pneumonitis; posthämatopoetische Stammzelltransplantation Fibrose; Sarkoidose; autoimmune ILD; andere ILD) nicht im Rahmen	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	einer Subgruppenanalyse untersucht worden sei und führt an: „Nach Angabe des pUs wurden diese allerdings aufgrund des zu kleinen Anteils an Patientinnen und Patienten je Subgruppe letztlich nicht durchgeführt. Die Studie InPedILD war jedoch auch nicht darauf ausgelegt, um solche Effektmodifikationen nachzuweisen.“ (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2025b). Diese Vorgehensweise orientiert sich an den durch den G-BA und das IQWiG vorgegebenen Kriterien und Methoden (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2021b; Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2023). Demnach sind Subgruppenanalysen nur für die Merkmale durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen. Dies ist bei dem Merkmal „zugrunde liegende ILD-Diagnose“ nicht der Fall (vgl. Tabelle 11.4.1.2 Trial indication characteristics – Treated Set des CTR, Appendix 16.1.13.1 (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2025c)). Unabhängig hiervon wurde im Dossier eine zusätzliche, weiter differenzierende deskriptive Subgruppenanalyse zum Merkmal „zugrunde liegende ILD-Diagnose“ (Surfactant-Protein-Mangel; chronische Hypersensitivitätspneumonitis; toxische oder bestrahlungsinduzierte oder medikamenteninduzierte Pneumonitis; posthämatopoetische Stammzelltransplantation	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Fibrose; juvenile Arthritis; juvenile idiopathische Arthritis; Systemische Sklerose; Dermatomyositis; gemischte Bindegewebskrankheit; Sarkoidose; andere Childhood ILD) vorgelegt (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2025d). Im Anwendungsgebiet der erwachsenen Patientinnen und Patienten mit anderen chronischen progredient fibrosierenden ILD konnte durch eine entsprechende Subgruppenanalyse der Daten aus der Studie INBUILD® mit einer gemäß den oben genannten Kriterien ausreichenden Anzahl an Patientinnen und Patienten pro resultierender Subgruppe keine Heterogenität in der Wirksamkeit festgestellt werden (Wells et al., 2020). Insgesamt erachtet Boehringer Ingelheim die hier nochmals erläuterten Vorgehensweisen bei den Analysen sowie bei der Darstellung der Studienergebnisse als adäquat.	

Literaturverzeichnis

1. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2020. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nintedanib (Neues Anwendungsgebiet: Chronische progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankungen). Modul 4. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3911/2020-08-05_Modul4A_Nintedanib.pdf [Zugriff am: 22.05.2025]
2. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2025a. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nintedanib (Neues Anwendungsgebiet: klinisch signifikante progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankungen, 6 bis < 18 Jahre). Modul 4. . Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8393/2025_02_14_Modul4A_Nintedanib.pdf [Zugriff am: 30.05.2025]
3. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2025b. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nintedanib (Neues Anwendungsgebiet: interstitielle Lungenerkrankung mit systemischer Sklerose, 6 bis < 18 Jahre). Modul 4. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8401/2025_02_14_Modul4A_Nintedanib.pdf [Zugriff am: 30.05.2025]
4. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2025c. 16.1.13 Statistical and Pharmacokinetic Analysis from Clinical Trial Report InPedILD® (Revision No. 2): A double blind, randomised, placebo-controlled trial to evaluate the dose-exposure and safety of nintedanib per os on top of standard of care for 24 weeks, followed by open label treatment with nintedanib of variable duration, in children and adolescents (6 to 17 year-old) with clinically significant fibrosing Interstitial Lung Disease. .
5. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2025d. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nintedanib (Neues Anwendungsgebiet: klinisch signifikante progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankungen, 6 bis < 18 Jahre). Modul 4, Anhang 4G. . Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8394/2025_02_14_Modul4A_Nintedanib_Anhang_4G.pdf [Zugriff am: 02.06.2025]
6. Bush, A., Cunningham, S., de Blic, J., Barbato, A., Clement, A., Epaud, R., et al 2015. European protocols for the diagnosis and initial treatment of interstitial lung disease in children. *Thorax*, 70(11), 1078-84.
7. Clement, A., De Blic, J., Epaud, R., Galeron, L., Nathan, N., Hadchouel, A., et al. 2016. Management of children with interstitial lung diseases: the difficult issue of acute exacerbations.
8. Collard, H. R., Ryerson, C. J., Corte, T. J., Jenkins, G., Kondoh, Y., Lederer, D. J., et al 2016. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. An international working group report. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 194(3), 265-75.
9. Deterding, R. R., DeBoer, E. M., Cidon, M. J., Robinson, T. E., Warburton, D., Deutsch, G. H., et al 2019. Approaching clinical trials in childhood interstitial lung disease and pediatric pulmonary fibrosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 200(10), 1219-27.
10. European Medicines Agency. 2019. European Medicines Agency decision on the agreement of a paediatric investigation plan and on the granting of a deferral and on the granting of a waiver for nintedanib (Ofef, Vargatef), (EMA-001006-PIP05-18) in accordance with Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council.

11. European Medicines Agency. 2024. European Public Assessment Report - Ofev. 12 December
Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ofev> [Zugriff am: 02.06.2025]
12. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2021a. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Nintedanib (neues Anwendungsgebiet: andere chronische progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankungen (PF-ILDs)). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4696/2021-02-04_AM-RL-XII_Nintedanib-PF-ILDs_D-568_BAnz.pdf [Zugriff am: 02.06.2025]
13. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2021b. Formulare und Vorgaben zum Download – Anlagen zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung: Anlage II.6: Modul 4 – Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4825/2021-12-16_AnI2_6_Modul4.pdf [Zugriff am: 02.06.2025]
14. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2025. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009 zuletzt geändert durch den Beschluss vom 5. Dezember 2024 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 19.03.2025 B3 in Kraft getreten am 20. März Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3762/VerfO_2024-12-05_iK_2025-03-20.pdf [Zugriff am: 30.05.2025]
15. Griese, M. 2018. Chronic interstitial lung disease in children. *European Respiratory Review*, 27(147), 170100.
16. Griese, M. 2022. Etiologic classification of diffuse parenchymal (interstitial) lung diseases. *Journal of Clinical Medicine*, 11(6), 1747.
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. 2023. Allgemeine Methoden Version 7.0 vom 19.09.2023. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-version-7-0.pdf> [Zugriff am: 02.06.2025]
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. 2025a. IQWiG-Berichte – Nr. 2003 Nintedanib (interstitielle Lungenerkrankung mit systemischer Sklerose, 6 bis 17 Jahre) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8403/2025-02-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Nintedanib_D-1157.pdf [Zugriff am: 30.05.2025]
19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. 2025b. IQWiG-Berichte – Nr. 2004 Nintedanib (klinisch signifikante progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankungen, 6 bis 17 Jahre). Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8395/2025-02-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Nintedanib_D-1156.pdf [Zugriff am: 30.05.2025]
20. Kolb, M., Bondue, B., Pesci, A., Miyazaki, Y., Song, J. W., Bhatt, N. Y., et al 2018. Acute exacerbations of progressive-fibrosing interstitial lung diseases. *European Respiratory Review*, 27(150).
21. Leuschner, G. & Behr, J. 2017. Acute exacerbation in interstitial lung disease. *Frontiers in medicine*, 4, 176.
22. SAS Institute Inc. 2020. SAS/STAT 15.2® User's Guide. Verfügbar unter: https://documentation.sas.com/api/docsets/statug/15.2/content/statug.pdf?locale=en#nameddest=statug_contents [Zugriff am: 02.06.2025]
23. Seidl, E., Schwerk, N., Carlens, J., Wetzke, M., Emiralioglu, N., Kiper, N., et al 2022. Acute exacerbations in children's interstitial lung disease. *Thorax*, 77(8), 799-804.

24. Wells, A. U., Flaherty, K. R., Brown, K. K., Inoue, Y., Devaraj, A., Richeldi, L., et al 2020. Nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases—subgroup analyses by interstitial lung disease diagnosis in the INBUILD trial: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *The lancet Respiratory medicine*, 8(5), 453-60.

5.2 Stellungnahme: MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	03.06.2025
Stellungnahme zu	Nintedanib (Verfahrensnummer 2025-02-15-D-1156)
Stellungnahme von	<i>MSD Sharp & Dohme GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Da Kinder und Jugendliche eine ausgesprochen vulnerable und schutzbedürftige Patientengruppe sind, gelten für sie bei der Entwicklung von Arzneimitteln und dementsprechend die Durchführung klinischer Studien besondere (Zulassungs-)Anforderungen. Es ist notwendig, diese besonderen Anforderungen in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen. Insbesondere in einer Indikation, die ein seltenes Leiden ist, ist das Vorliegen einer RCT – wenn auch wenige Patient:innen eingeschlossen wurden – eine sehr gute Evidenzlage.	Die allgemeine Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.43 Z. 8-11	<u>Anmerkung:</u> „In Anbetracht der Datensituation in der vorliegenden, sehr kleinen Stichprobe und der Problematik, dass im maßgeblichen Endpunkt akute Exazerbationen die Operationalisierung zwischen den Studien InPedILD und INBUILD gegebenenfalls nicht vergleichbar ist, ist in der vorliegenden Situation ein Evidenztransfer nicht möglich.“ In einer Indikation mit einer geringen Anzahl betroffener Patient:innen ist das Vorliegen einer RCT – wenn auch wenige Patient:innen eingeschlossen wurden – eine sehr gute Evidenzlage. Die geringe Anzahl Patient:innen geht mit einer geringen statistischen Power einher, daher ist eine direkte Ableitung eines Zusatznutzens auf Basis der vom IQWiG zugrunde gelegten Kriterien hier nicht möglich. Die EMA zieht in dieser Situation einen Evidenztransfer heran, um die Wirksamkeit und Sicherheit in dieser Patientenpopulation zu bewerten. Da die Wirksamkeit mittels unterschiedlicher Operationalisierungen von Endpunkten gemessen werden kann ist nicht nachvollziehbar, warum eine andere Operationalisierung des Wirksamkeitsendpunktes einen Evidenztransfer nicht zulässt.	Der pharmazeutische Unternehmer zieht zur Bewertung des Zusatznutzens zusätzlich zur Studie InPedILD im Rahmen eines Evidenztransfers die Studie INBUILD mit Erwachsenen heran. Bei der Studie INBUILD handelt es sich um eine placebokontrollierte randomisierte Parallelgruppenstudie zu Nintedanib, in der erwachsene Patientinnen und Patienten mit chronischer progredient fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen untersucht wurden. Der pharmazeutische Unternehmer begründet die Notwendigkeit eines Evidenztransfers damit, dass die Studie InPedILD aufgrund der geringen Prävalenz bei Kindern und Jugendlichen als Pharmakokinetik- und Sicherheitsstudie konzipiert wurde. Die Zulassung der europäischen Arzneimittelbehörde EMA sei entsprechend auch durch die Übertragbarkeit der Wirksamkeit und Sicherheit von der erwachsenen Patientenpopulation auf die pädiatrische Patientenpopulation begründet. Der pharmazeutische Unternehmer vertritt die Auffassung, dass die Voraussetzungen für einen Evidenztransfer auch für die Nutzenbewertung erfüllt seien, da u.a. die Pathogenese und das Krankheitsbild bei Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen hinreichend ähnlich seien. Zudem sei die vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie bei

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Vorgeschlagene Änderung:</u> „In Anbetracht der Datensituation in der vorliegenden Stichprobe der sehr kleinen Patientenpopulation, ist in der vorliegenden Situation ein Evidenztransfer möglich.“	Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen identisch und ein Zusatznutzen von Nintedanib bei Erwachsenen im Anwendungsgebiet anderer chronisch progredient fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen festgestellt worden. Die Ableitung des Zusatznutzens für Erwachsene im genannten Anwendungsgebiet beruht maßgeblich auf dem Endpunkt akute Exazerbationen oder Tod. Bei den Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren ist innerhalb der Studie InPedILD nur eine Exazerbation im Interventionsarm aufgetreten. Zudem weicht die Operationalisierung von akuten Exazerbationen zwischen den Studien InPedILD und INBUILD voneinander ab. Auch im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens führten die Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie und weitere klinische Sachverständige aus, dass sich die Definition der akuten Exazerbation von interstitiellen Lungenerkrankungen zwischen Kindern und Erwachsenen unterscheide, die zugrunde liegenden Konzepte seien jedoch ähnlich. Der von der EMA akzeptierte Evidenztransfer beruht dagegen auf dem Behandlungseffekt von Nintedanib auf die forcierte Vitalkapazität (FVC) bei Erwachsenen. Die explorativen Wirksamkeitsdaten bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten wurden durch eine Extrapolationsanalyse gestützt, bei der ein geschätzter Behandlungseffekt auf die FVC (Prozentwert vom Soll)

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		über 24 Wochen bei Erwachsenen mit idiopathischer Lungenfibrose, anderen progredient fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen und interstitiellen Lungenerkrankung mit systemischer Sklerose verwendet wurde, um die Wirksamkeit bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen abzuleiten. Bei der FVC handelt es sich um einen Surrogatparameter, für den seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine geeignete Surrogatvalidierung vorgelegt wurde ¹¹ . Der Endpunkt FVC ist somit nicht per se patientenrelevant. Es liegt daher keine geeignete Extrapolationsanalyse auf Basis der Daten eines patientenrelevanten Endpunktes vor, der für die Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt werden könnte.

¹¹ Nutzenbewertungsbeschluss des G-BA vom 4. Februar 2021: Nintedanib (neues Anwendungsgebiet: andere chronische progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankungen (PF-ILDs))

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Darüber hinaus wird im EPAR darauf hingewiesen, dass trotz der vorhandenen Ähnlichkeiten auch Unterschiede in den pathophysiologischen Abläufen der Lungenfibrose bei Kindern und Erwachsenen festgestellt wurden. Zudem sei die Identifizierung von pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen eine Herausforderung, da keine der klinischen, radiologischen oder histologischen Kriterien, die für die Diagnose einer Lungenfibrose bei erwachsenen Patientinnen und Patienten verwendet werden, auf pädiatrische Fälle zutreffen. ¹² Auch vor dem Hintergrund der Heterogenität der vorliegenden Patientenpopulation mit klinisch signifikanten fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen unterschiedlicher Ätiologie verbleibt daher eine Unsicherheit bzgl. der notwendigen

¹² Nintedanib European Public Assessment Report (EPAR)

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		hinreichenden Ähnlichkeit des Krankheitsbildes zwischen Erwachsenen und Kindern. Zusammenfassend ist auf Basis der vorliegenden Daten und Unsicherheiten die Übertragung der Ergebnisse von Erwachsenen aus der Studie INBUILD auf Kinder und Jugendliche für die Bewertung des Zusatznutzens nicht möglich.

5.3 Stellungnahme: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Datum	5. Juni 2025
Stellungnahme zu	Nintedanib (Ofev®) - Klinisch signifikante progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankungen, 6 bis 17 Jahre (IQWiG-Berichte – Nr. 2004, Dossierbewertung A25-30, Version 1.0, 12.05.2025)
Stellungnahme von	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA Arnulfstraße 29 80636 München

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Einleitung Nintedanib (Ofev®) wird u. a. angewendet bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren zur Behandlung von klinisch signifikanten progredient fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen (ILDs) (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1 der Fachinformation) [1]. Im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens für diese Indikation erfolgte am 15.05.2025 die Veröffentlichung der Dossierbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) [2]. Bristol Myers Squibb (BMS) möchte die Möglichkeit nutzen, zu der Dossierbewertung von Nintedanib im Sinne von § 19 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung des gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) innerhalb der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Stellung zu nehmen, da es um Informationen und die Beantwortung grundlegender Fragen im Indikationsgebiet geht, die auch für künftige Verfahren von allgemeiner Bedeutung sein können. BMS untersucht den LPA1-Antagonisten Admilparant (BMS-986278) in den Indikationen progressive pulmonale Fibrose und idiopathische Lungenfibrose [3, 4]. Therapeutischer Bedarf Interstitielle Lungenerkrankungen im Kindesalter gehören zu den seltenen Erkrankungen, die mit einer signifikanten Morbidität und Mortalität verbunden sind [5].	Die allgemeinen Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Es besteht ein hoher therapeutischer Bedarf, da derzeit nur eine begrenzte Auswahl an meist unspezifischen Therapien für Kinder und Jugendliche in diesem Anwendungsgebiet zur Verfügung steht [5]. Mit Nintedanib (Ofev®) wird somit das Therapiespektrum zur Behandlung der klinisch signifikanten progredient fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankung (ILD) sowie der interstitiellen Lungenerkrankung bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren mit systemischer Sklerose (SSc-ILD) um eine wichtige neue Therapieoption erweitert.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG S. I.13	Stellungnahme BMS: Das IQWiG beanstandet, dass – „in Anbetracht der Datensituation in der vorliegenden, sehr kleinen Stichprobe und der Problematik, dass im maßgeblichen Endpunkt akute Exazerbationen die Operationalisierung zwischen den Studien InPedILD und INBUILD gegebenenfalls nicht vergleichbar ist [...]“ – ein Evidenztransfer vorliegend nicht möglich ist [2]. Unter Berücksichtigung der Datenlage und der geringen Prävalenz bei Kindern und Jugendlichen stellt der vom pharmazeutischen Unternehmer gezeigte Evidenztransfer der Studie INBUILD in Verbindung mit der randomisiert kontrollierten, doppelblinden Studie InPedILD aus Sicht von BMS jedoch die bestverfügbare Evidenz dar. BMS ist daher der Auffassung, dass der Evidenztransfer generell berücksichtigt und gewürdigt werden sollte.	Der pharmazeutische Unternehmer zieht zur Bewertung des Zusatznutzens zusätzlich zur Studie InPedILD im Rahmen eines Evidenztransfers die Studie INBUILD mit Erwachsenen heran. Bei der Studie INBUILD handelt es sich um eine placebokontrollierte randomisierte Parallelgruppenstudie zu Nintedanib, in der erwachsene Patientinnen und Patienten mit chronischer progredient fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen untersucht wurden. Der pharmazeutische Unternehmer begründet die Notwendigkeit eines Evidenztransfers damit, dass die Studie InPedILD aufgrund der geringen Prävalenz bei Kindern und Jugendlichen als Pharmakokinetik- und Sicherheitsstudie konzipiert wurde. Die Zulassung der europäischen Arzneimittelbehörde EMA sei entsprechend auch durch die Übertragbarkeit der Wirksamkeit und Sicherheit von der erwachsenen Patientenpopulation auf die pädiatrische Patientenpopulation begründet. Der pharmazeutische Unternehmer vertritt die Auffassung, dass die Voraussetzungen für einen Evidenztransfer auch für die Nutzenbewertung erfüllt seien, da u.a. die Pathogenese und das Krankheitsbild bei Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen hinreichend ähnlich seien. Zudem sei die vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie bei

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen identisch und ein Zusatznutzen von Nintedanib bei Erwachsenen im Anwendungsgebiet anderer chronisch progredient fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen festgestellt worden. Die Ableitung des Zusatznutzens für Erwachsene im genannten Anwendungsgebiet beruht maßgeblich auf dem Endpunkt akute Exazerbationen oder Tod. Bei den Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren ist innerhalb der Studie InPedILD nur eine Exazerbation im Interventionsarm aufgetreten. Zudem weicht die Operationalisierung von akuten Exazerbationen zwischen den Studien InPedILD und INBUILD voneinander ab. Auch im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens führten die Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie und weitere klinische Sachverständige aus, dass sich die Definition der akuten Exazerbation von interstitiellen Lungenerkrankungen zwischen Kindern und Erwachsenen unterscheidet, die zugrunde liegenden Konzepte seien jedoch ähnlich. Der von der EMA akzeptierte Evidenztransfer beruht dagegen auf dem Behandlungseffekt von Nintedanib auf die forcierte Vitalkapazität (FVC) bei Erwachsenen. Die explorativen Wirksamkeitsdaten bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten wurden durch eine Extrapolationsanalyse gestützt, bei der ein geschätzter Behandlungseffekt auf die FVC (Prozentwert vom Soll)

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		über 24 Wochen bei Erwachsenen mit idiopathischer Lungenfibrose, anderen progredient fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen und interstitiellen Lungenerkrankung mit systemischer Sklerose verwendet wurde, um die Wirksamkeit bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen abzuleiten. Bei der FVC handelt es sich um einen Surrogatparameter, für den seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine geeignete Surrogatvalidierung vorgelegt wurde ¹³ . Der Endpunkt FVC ist somit nicht per se patientenrelevant. Es liegt daher keine geeignete Extrapolationsanalyse auf Basis der Daten eines patientenrelevanten Endpunktes vor, der für die Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt werden könnte.

¹³ Nutzenbewertungsbeschluss des G-BA vom 4. Februar 2021: Nintedanib (neues Anwendungsgebiet: andere chronische progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankungen (PF-ILDs))

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Darüber hinaus wird im EPAR darauf hingewiesen, dass trotz der vorhandenen Ähnlichkeiten auch Unterschiede in den pathophysiologischen Abläufen der Lungenfibrose bei Kindern und Erwachsenen festgestellt wurden. Zudem sei die Identifizierung von pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen eine Herausforderung, da keine der klinischen, radiologischen oder histologischen Kriterien, die für die Diagnose einer Lungenfibrose bei erwachsenen Patientinnen und Patienten verwendet werden, auf pädiatrische Fälle zutreffen.¹⁴ Auch vor dem Hintergrund der Heterogenität der vorliegenden Patientenpopulation mit klinisch signifikanten fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen unterschiedlicher Ätiologie verbleibt daher eine Unsicherheit bzgl. der notwendigen

¹⁴ Nintedanib European Public Assessment Report (EPAR)

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		hinreichenden Ähnlichkeit des Krankheitsbildes zwischen Erwachsenen und Kindern. Zusammenfassend ist auf Basis der vorliegenden Daten und Unsicherheiten die Übertragung der Ergebnisse von Erwachsenen aus der Studie INBUILD auf Kinder und Jugendliche für die Bewertung des Zusatznutzens nicht möglich.

Literaturverzeichnis

1. Boehringer Ingelheim (2025). Fachinformation: Ofev® Weichkapseln. Stand Februar 2025. Online verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/021253/ofev-r-weichkapseln> [Zuletzt aufgerufen am: 02.06.2025]
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2025). Nintedanib (klinisch signifikante progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankungen, 6 bis 17 Jahre); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung A25-30. Online verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8395/2025-02-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Nintedanib_D-1156.pdf [Zuletzt aufgerufen am: 02.06.2025]
3. Bristol-Myers Squibb (2025). A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of BMS-986278 in Participants With Progressive Pulmonary Fibrosis. ClinicalTrials.gov ID: NCT06025578. Online verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06025578> [Zuletzt aufgerufen am: 02.06.2025]
4. Bristol-Myers Squibb (2025). A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of BMS-986278 in Participants With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. ClinicalTrials.gov ID: NCT06003426. Online verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06003426> [Zuletzt aufgerufen am: 02.06.2025]
5. Marczak H, Krenke K, Griesse M, et al. (2025). An update on diagnosis and treatments of childhood interstitial lung diseases. *Breathe* 2025; 21: 250004 [DOI: 10.1183/20734735.0004-2025].

5.4 Stellungnahme: Prof. Jürgen Behr

Datum	03. Juni 2025
Stellungnahme zu	Nintedanib / Ofev
Stellungnahme von	<i>Prof. Jürgen Behr</i> <i>Direktor, Medizinische Klinik und Poliklinik V</i> <i>LMU Klinikum der Universität München</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Jürgen Behr

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
A25-30-Nintedanib (klinisch signifikante progrediente fibrosierende ILD, 6 bis 17 Jahre) -Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V-Version 1.0 Nintedanib ist ein Tyrosinkinase-Inhibitor, der präferenziell die Wachstumsfaktoren Fibroblast Growth Factor (FGF), Vascular Epithelial Growth Factor (VEGF) und Platelet Derived Growth Factor (PDGF) inhibiert und damit das Wachstum von Bindegewebe hemmt. Im Bereich der Erwachsenenmedizin ist Nintedanib insbesondere für die Therapie der idiopathischen Lungenfibrose (IPF), der progredienten fibrotischen interstitiellen Lungenerkrankung (PFILD oder progrediente pulmonale Fibrose, PPF) sowie für Patienten mit systemischer Sklerodermie mit pulmonaler Manifestation im Ausmaß von mindestens 10 Prozent im hochauflösenden Computertomogramm zugelassen. Mit dem InPed-ILD Programm liegen erstmals Ergebnisse zur Pharmakokinetik und Sicherheit von Nintedanib bei Kindern im Alter von 6 bis 17 Jahren mit klinisch signifikanter und progredienter interstitieller Lungenerkrankung vor. Nachdem Kinder im genannten Altersspektrum im Rahmen von Transitionsprozessen und im Kontext des Lungentransplantationsprogramms am LMU Klinikum in meinem klinischen Erfahrungsbereich liegen, kann ich aus dieser Erfahrung heraus die Verfügbarkeit von Nintedanib als antifibrotisches Medikament für diese Patientengruppe uneingeschränkt begrüßen. Die Behandlungsmöglichkeiten für Kinder sowie auch für Erwachsene mit fibrotischen interstitiellen Lungenerkrankungen sind äußerst begrenzt und die häufig hierfür eingesetzten antiinflammatorischen und	Die allgemeinen Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen. Der pharmazeutische Unternehmer zieht zur Bewertung des Zusatznutzens zusätzlich zur Studie InPedILD im Rahmen eines Evidenztransfers die Studie INBUILD mit Erwachsenen heran. Bei der Studie INBUILD handelt es sich um eine placebokontrollierte randomisierte Parallelgruppenstudie zu Nintedanib, in der erwachsene Patientinnen und Patienten mit chronischer progredient fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen untersucht wurden. Der pharmazeutische Unternehmer begründet die Notwendigkeit eines Evidenztransfers damit, dass die Studie InPedILD aufgrund der geringen Prävalenz bei Kindern und Jugendlichen als Pharmakokinetik- und Sicherheitsstudie konzipiert wurde. Die Zulassung der europäischen Arzneimittelbehörde EMA sei entsprechend auch durch die Übertragbarkeit der Wirksamkeit und Sicherheit von der erwachsenen Patientenpopulation auf die pädiatrische Patientenpopulation begründet. Der pharmazeutische Unternehmer vertritt die Auffassung, dass die Voraussetzungen für einen Evidenztransfer auch für die Nutzenbewertung erfüllt seien, da u.a. die Pathogenese und das Krankheitsbild bei Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen hinreichend ähnlich seien. Zudem sei die vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie bei Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen identisch und ein Zusatznutzen von Nintedanib bei

Stellungnehmer: Prof. Jürgen Behr

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
immunsuppressiven Medikamente einschließlich systemische Kortikosteroide und Zellzyklusinhibitoren wie Azathioprin, Methotrexat oder Mycophenolat-Mofetil sind hinsichtlich ihrer Wirksamkeit auf die Progression der Fibrose wissenschaftlich nicht belegt und stehen vielmehr in dem Verdacht, dass sie bei fibrotischen interstitiellen Lungenerkrankungen wie der IPF sogar ungünstige Effekte auf den Krankheitsverlauf haben (1). Zusätzlich bestehen zahlreiche Nebenwirkungen wie zum Beispiel die Erhöhung der Infektanfälligkeit und die Förderung von Tumorerkrankungen. Im erwachsenen wie im pädiatrischen Patientengut sind fibrotische interstitielle Lungenerkrankungen mit einer hohen Symptomlast und deutlich begrenzten Lebenserwartung assoziiert (2-4). Die Lungentransplantation ist nach wie vor die einzig gesicherte lebensverlängernde Therapieoption, die aber aufgrund von Organmangel und einer Transplantation widerstehenden Begleiterkrankungen potentieller Transplantationskandidaten nur für eine Minorität der betroffenen Patienten verfügbar ist. Speziell für die pädiatrische Patientenpopulation ist der Mangel an geeigneten Organen oft limitierend. Seitens der medikamentösen Therapien stellen daher antifibrotische Medikamente wie Nintedanib für viele Patienten die einzige valide Therapieoption dar (5, 6). Für das pädiatrischen Patientengut mit fibrotischen interstitiellen Lungenerkrankungen liefert die InPed-ILD Studie eine wissenschaftliche Grundlage für Pharmakokinetik und Sicherheit der Therapie (7). Aufgrund der Seltenheit dieser Krankheitsbilder im Kindesalter sowie der besonderen Herausforderungen von klinischen Studien im Kindesalter war die InPed-ILD Studie nicht ausreichend dimensioniert, um einen klinischen Therapieeffekt statistisch eindeutig nachzuweisen (7). Trotzdem zeigten sich in dieser Studie sowohl hinsichtlich der Lungenfunktion gemessen	Erwachsenen im Anwendungsgebiet anderer chronisch progredient fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen festgestellt worden. Die Ableitung des Zusatznutzens für Erwachsene im genannten Anwendungsgebiet beruht maßgeblich auf dem Endpunkt akute Exazerbationen oder Tod. Bei den Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren ist innerhalb der Studie InPedILD nur eine Exazerbation im Interventionsarm aufgetreten. Zudem weicht die Operationalisierung von akuten Exazerbationen zwischen den Studien InPedILD und INBUILD voneinander ab. Auch im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens führten die Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie und weitere klinische Sachverständige aus, dass sich die Definition der akuten Exazerbation von interstitiellen Lungenerkrankungen zwischen Kindern und Erwachsenen unterscheide, die zugrunde liegenden Konzepte seien jedoch ähnlich. Der von der EMA akzeptierte Evidenztransfer beruht dagegen auf dem Behandlungseffekt von Nintedanib auf die forcierte Vitalkapazität (FVC) bei Erwachsenen. Die explorativen Wirksamkeitsdaten bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten wurden durch eine Extrapolationsanalyse gestützt, bei der ein geschätzter Behandlungseffekt auf die FVC (Prozentwert vom Soll) über 24 Wochen bei Erwachsenen mit idiopathischer Lungenfibrose, anderen progredient fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen und interstitiellen Lungenerkrankung mit systemischer Sklerose verwendet wurde, um die Wirksamkeit bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen abzuleiten. Bei der FVC handelt es sich um einen Surrogatparameter, für den seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine geeignete Surrogatvalidierung

Stellungnehmer: Prof. Jürgen Behr

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
als forcierte Vitalkapazität (FVC) als auch in Hinsicht auf die Oxygenierung der Patienten ein positiver Trend, der aus genannten Gründen die statistische Signifikanz aber nicht erreichte (7). Unter Berücksichtigung der klinischen, pathophysiologischen, radiomorphologischen und histologischen Ähnlichkeit von fibrotischen interstitiellen Lungenerkrankungen im Kindesalter und im Erwachsenenalter erscheint es mir absolut plausibel, dass die erwiesene Wirksamkeit von Nintedanib im Erwachsenenalter bei akzeptabler Verträglichkeit und Sicherheit auch auf die Situation im Kindesalter übertragen werden kann, zumal die oben genannten Effektivitätsparameter ebenfalls positiv im Sinne einer Vergleichbarkeit der Krankheitsbilder interpretiert werden können (7-9). Für eine Übertragbarkeit von Ergebnissen aus Studien an erwachsenen Patienten mit progredienter pulmonaler Fibrose und Kindern mit Lungenfibrose sprechen auch Studien die eine starke Überlappung der histologischen Muster belegen (10). Dieser Argumentation hat sich auch die European Medicines Agency (EMA) angeschlossen und den Evidenz-Transfer vom Erwachsenenalter auf das Kindesalter für zulässig	vorgelegt wurde ¹⁵ . Der Endpunkt FVC ist somit nicht per se patientenrelevant. Es liegt daher keine geeignete Extrapolationsanalyse auf Basis der Daten eines patientenrelevanten Endpunktes vor, der für die Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt werden könnte. Darüber hinaus wird im EPAR darauf hingewiesen, dass trotz der vorhandenen Ähnlichkeiten auch Unterschiede in den pathophysiologischen Abläufen der Lungenfibrose bei Kindern und Erwachsenen festgestellt wurden. Zudem sei die Identifizierung von pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen eine Herausforderung, da keine der klinischen, radiologischen oder histologischen Kriterien, die für die Diagnose einer Lungenfibrose bei erwachsenen Patientinnen und Patienten verwendet werden, auf pädiatrische Fälle zutreffen. ¹⁶ Auch vor dem Hintergrund der Heterogenität der vorliegenden Patientenpopulation mit klinisch signifikanten fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen unterschiedlicher Ätiologie verbleibt

¹⁵ Nutzenbewertungsbeschluss des G-BA vom 4. Februar 2021: Nintedanib (neues Anwendungsgebiet: andere chronische progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankungen (PF-ILDs))

¹⁶ Nintedanib European Public Assessment Report (EPAR)

Stellungnehmer: Prof. Jürgen Behr

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
bewertet. Im Gegensatz dazu teilt das IQWiG diese Bewertung nicht, ohne diese abweichende Bewertung inhaltlich nachvollziehbar zu begründen. Vielmehr werden im Wesentlichen formale Argumente gegen den Evidenz-Transfer seitens des IQWiG vorgebracht, während pathobiologische und medizinische Argumente ignoriert werden. Diese Vorgehensweise erscheint mir aus medizinischer Sicht und klinischer Beurteilung nicht nachvollziehbar und sollte vom gBA nicht übernommen werden. Seitens der Verträglichkeit und möglicher Nebenwirkungen einer Therapie mit Nintedanib im Kindesalter wird auch seitens des IQWiG festgestellt, dass in der InPed-ILD Studie keine Effekte zum Nachteil von Nintedanib im Vergleich zu best supportiv care nachgewiesen wurden. Hauptsächliche Nebenwirkung von Nintedanib im Kindesalter war, wie auch im Erwachsenenalter, die Diarrhö, welche sich jedoch durch geeignete Behandlungsmaßnahmen, Dosisanpassung oder auch Therapiepausen in der Regel kontrollieren lassen. Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass sich die Therapielandschaft für Kinder im Alter von 6 bis 17 Jahren mit fibrotischen interstitiellen Lungenerkrankungen durch die Verfügbarkeit von Nintedanib eindeutig verbessert hat, insbesondere auch deshalb, weil bisher häufig eingesetzte, nebenwirkungsbelastete und unwirksame immunsuppressive Therapien vermieden werden können. Entscheidender Diskussionspunkt der Bewertung durch das IQWiG ist die Frage, ob ein Evidenz-Transfer aus Studien und klinischen Erfahrungen im Erwachsenenalter auf die Situation im Kindesalter	daher eine Unsicherheit bzgl. der notwendigen hinreichenden Ähnlichkeit des Krankheitsbildes zwischen Erwachsenen und Kindern. Zusammenfassend ist auf Basis der vorliegenden Daten und Unsicherheiten die Übertragung der Ergebnisse von Erwachsenen aus der Studie INBUILD auf Kinder und Jugendliche für die Bewertung des Zusatznutzens nicht möglich.

Stellungnehmer: Prof. Jürgen Behr

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
übertragbar sind. Hier kommen die EMA und das IQWiG zu gegensätzlichen Einschätzungen, wobei aus meiner klinisch-wissenschaftlichen Sicht die Annahme einer Vergleichbarkeit der Krankheitsprozesse absolut plausibel ist.	

Literatur:

1. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network; Raghu G, Anstrom KJ, King TE Jr, Lasky JA, Martinez FJ. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2012; 366:1968–1977.
2. Bush, A., Cunningham, S., de Blic, J., Barbato, A., Clement, A., Epaud, R., et al. European protocols for the diagnosis and initial treatment of interstitial lung disease in children. *Thorax*, 2015; 70(11), 1078-84.
3. Griese, M. 2018. Chronic interstitial lung disease in children. *European Respiratory Review*, 27(147), 170100.
4. McCarthy C, Bonella F, O'Callaghan M, Dupin C, Alfaro T, Fally M, et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of pulmonary alveolar proteinosis. *Eur Respir J*. 2024 Nov 14;64(5):2400725. doi: 10.1183/13993003.00725-2024. PMID: 39147411.
5. Behr J, Bonella F, Frye BC, Günther A, Hagmeyer L, Henes J, et al. Pharmacological Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis (Update) and Progressive Pulmonary Fibroses: S2k Guideline of the German Respiratory Society. *Respiration*. 2024;103(12):782-810. doi: 10.1159/000540856. Epub 2024 Sep 9. PMID: 39250885.
6. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, Thomson CC, Inoue Y, Johkoh T, Kreuter M, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022 May 1;205(9):e18-e47. doi: 10.1164/rccm.202202-0399ST. PMID: 35486072; PMCID: PMC9851481.
7. Deterding R, Young LR, DeBoer EM, Warburton D, Cunningham S, Schwerk N, et al. InPedILD trial investigators. Nintedanib in children and adolescents with fibrosing interstitial lung diseases. *Eur Respir J*. 2023 Feb 2;61(2):2201512. doi: 10.1183/13993003.01512-2022. Erratum in: *Eur Respir J*. 2023 May 25;61(5):2251512. doi: 10.1183/13993003.51512-2022. PMID: 36041751; PMCID: PMC9892863.
8. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *The New England journal of medicine* 2019. DOI: 10.1056/NEJMoa1908681
9. Ghazipura M, Mammen MJ, Herman DD et al. Nintedanib in Progressive Pulmonary Fibrosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Annals of the American Thoracic Society* 2022. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202103-343OC
10. Fan LL, Dishop MK, Galambos C, Askin FB, White FV, Langston C, et al. Children's Interstitial and Diffuse Lung Disease Research Network (chILDRN). Diffuse lung disease in biopsied children 2 to 18 years of age: application of the chILD classification scheme. *Ann Am Thorac Soc* 2015;12:1498–1505.

5.5 Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	05.06.2025
Stellungnahme zu	Nintedanib (Ofev)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.</i> <i>Charlottenstraße 59</i> <i>10117 Berlin</i> <i>Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. Mai 2025 eine Nutzenbewertung zu Nintedanib (Ofev) von Boehringer Ingelheim Pharma GmbH veröffentlicht. Nintedanib ist unter anderem zugelassen zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren mit klinisch signifikanter progredient fibrosierenden ILD. Der G-BA legt Best-Supportive-Care als zweckmäßige Vergleichstherapie fest. Das IQWiG sieht einen Zusatznutzen als nicht belegt an, da keine relevanten Effekte zu beobachten seien. Der Hersteller beansprucht einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.	Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.
Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfoO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind	Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

5.6 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP), vertreten durch seinen Präsidenten PD Dr. Nicolaus Schwerk, sowie von Prof. Dr. Jonas Schupp und Dr. Matthias Gries

Datum	05. Juni 2025
Stellungnahme zu	Nintedanib
Stellungnahme von	Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP), vertreten durch seinen Präsidenten PD Dr. Nicolaus Schwerk Prof. Dr. Jonas Schupp Medizinische Hochschule Hannover Prof. Dr. Matthias Gries Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: GPP, Prof. Dr. Schupp und Prof. Dr. Griesse

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Wir möchten aus klinischer Sicht zu folgenden vier Punkten Stellung nehmen, dem therapeutischen Bedarf, Standard of Care, den Akuten Exazerbationen bei Kindern, sowie dem Evidenz-Transfer des Zusatznutzens: Therapeutischer Bedarf Kinder mit diffusen parenchymatösen fibrosierenden Lungenerkrankungen (childhood Interstitial Lung Disease, chILD) leiden oft unter chronischen Symptomen wie Husten, Tachypnoe, Dyspnoe, eingeschränkter körperlicher Belastbarkeit bis hin zu chronischer Hypoxämie, Hyperkapnie und sekundärer pulmonaler Hypertonie. Des Weiteren ist chILD sehr oft mit Gedeihstörungen, häufigen Krankenhausaufenthalten, Schulversäumnissen und einer erheblichen Beeinträchtigung des sozialen und emotionalen Wohlbefindens des Kindes sowie der Familien assoziiert. Patienten mit chILD können sog. akute Exazerbationen, d.h. plötzliche, schwere Verschlechterungen ihres respiratorischen Zustands erleiden. Auch wenn die Schwere der Erkrankungen und der Krankheitsverlauf aufgrund der vielfältigen Ursachen sehr variabel ist, so geht ein relevanter Anteil von chILD mit einer hohen Morbidität und Mortalität einher. Letzte Therapieoption bei schwer Betroffenen ist die Lungentransplantation, welche mit einem 5-Jahres-Überleben von etwa 60% mit einer deutlich schlechteren Prognose als nach anderen soliden Organtransplantationen behaftet ist(1).	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: GPP, Prof. Dr. Schupp und Prof. Dr. Griesse

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Sterblichkeit unter Kindern und Jugendlichen mit chILD liegt zwischen 6 bis 19% bei Beobachtungszeiten von bis zu 6 Jahren(2). Häufige chILD-Entitäten wie die Surfactantprotein-C-Defizienz zeigen einen progredienten Krankheitsverlauf und führen spätestens im frühen Erwachsenenalter zu oben beschriebenen Folgen inkl. Lungentransplantation oder Tod. Weiterhin bestanden bis zu diesem Jahr keine spezifischen, zugelassenen Medikamente zur Verlangsamung des Krankheitsprozesses. Im Gegensatz zu ILD bei Erwachsenen (insbesondere IPF), wo zwei antifibrotische Medikamente zugelassen wurden, ist die pädiatrische Population unterversorgt. Immunsuppressive Therapien sind die einzige in der ATS-Leitlinie diskutierten medikamentösen Behandlungsoptionen(3). Bisher vorliegende Empfehlungen für Kinder und Jugendliche sind begrenzt und beruhend auf Expertenmeinung, Übertragung von Erfahrungen bei Erwachsenen auf Kinder sowie basierend auf Fallserien oder Einzelfallberichten(4). Die aktuell als Best Supportive Care bezeichneten Behandlungen umfassen unterstützende Maßnahmen (Sauerstoff, Ernährungsunterstützung, Physiotherapie) und den Off-Label-Einsatz von Medikamenten, die hauptsächlich für Erwachsene untersucht und zugelassen wurden (z. B. Kortikosteroide, Immunsuppressiva), mit erheblichen Nebenwirkungen einhergehen können und hinsichtlich ihrer Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen nicht systematisch untersucht wurden. Dieser Off-Label-Einsatz birgt aufgrund von Unterschieden in der pädiatrischen Physiologie und dem	

Stellungnehmer: GPP, Prof. Dr. Schupp und Prof. Dr. Griesse

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Stoffwechsel sowie dem Mangel an robusten Wirksamkeitsdaten bei Kindern inhärente Risiken. Im Gegensatz zu Erwachsenen befinden sich die Lungen von Kindern noch in der Entwicklung und im Wachstum. Eine chronische, fortschreitende Lungenerkrankung während kritischer Phasen der Lungenentwicklung kann tiefgreifende und dauerhafte negative Auswirkungen auf die Lungenarchitektur, -funktion und das Gesamtwachstum haben. Dies macht eine frühe und effektive Intervention noch entscheidender. Zusammenfassend sehen wir einen klaren medizinischen Bedarf für eine spezifische anti-fibrotische Therapie mit Nintedanib bei Kindern und Jugendlichen mit progredient fibrosierender interstitieller Lungenerkrankungen. „Standard of Care“ „Standard of Care“ ist keine sicherer Vergleichsintervention. Obwohl Prednisolon in der Behandlung von ChILD aufgrund seiner entzündungshemmenden Wirkung eingesetzt wird, erfordert sein Einsatz eine sorgfältige Abwägung des Nutzens gegenüber dem erheblichen Nebenwirkungsprofil, insbesondere bei Kindern. Die Langzeitfolgen auf Wachstum, Knochengesundheit und metabolische Prozesse sind von großer Relevanz und erfordern ein engmaschiges Monitoring sowie Suche nach steroidsparenden bzw. alternativen Therapieoptionen, um die Lebensqualität und langfristige Gesundheit der jungen Patienten zu optimieren. Zu anderen Off-Label eingesetzten	Die Evidenz für das vorliegende Anwendungsgebiet ist insgesamt stark limitiert. Aufgrund fehlender Evidenz in Hinblick auf die relevante Population der 6-17-Jährigen konnten in der Evidenzsynopse nur Leitlinien mit Empfehlungen für Erwachsene berücksichtigt werden. In der gemeinsamen schriftlichen Äußerung der Gesellschaft für pädiatrische Pneumologie und der Gesellschaft für Kinderrheumatologie wird ebenfalls darauf verwiesen, dass Empfehlungen für Kinder und Jugendliche durch das Fehlen geeigneter randomisierter kontrollierter klinischer Studien sehr begrenzt seien und u.a. auf der Übertragung von Erfahrungen bei Erwachsenen auf Kinder beruhen. Für alle Patientinnen und Patienten erfolge eine unterstützende Behandlung durch u.a. einer Sauerstoffgabe und physiotherapeutischer Rehabilitation.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Medikamenten liegen keine Sicherheitsdaten vor. Insofern ist ein Zusatznutzen bzw. Überlegenheit von Nintedanib zu attestieren, da aufgrund der InPedILD(5) Studie nun bekannt ist, dass das gewichtsabhängiges Dosierungsschema zu einer ähnlichen Exposition gegenüber Nintedanib wie bei Erwachsenen führt und Nintedanib bei Kindern ein akzeptables Sicherheitsprofil besitzt. Akute Exazerbationen bei ChILD Die Definition der akuten Exazerbation (AE) von interstitiellen Lungenerkrankungen (ILD) unterscheidet sich zwischen Kindern und Erwachsenen, wenn auch die zugrunde liegenden Konzepte ähnlich sind. Die spezifischen Kriterien und der Fokus der Diagnostik können jedoch aufgrund der unterschiedlichen Ätiologien, der physiologischen Gegebenheiten und des Krankheitsverlaufs in den jeweiligen Altersgruppen variieren. Zwei Kriterien der adulten Definition sind nur eingeschränkt auf Kinder zu übertragen. Zum einen wird bei erwachsenen Patienten der Ausschluss einer akuten Herzinsuffizienz/Lungenödem bzw. einer Überwässerung gefordert(6), was v.a. auf „Exazerbationen“ typischer Altersbedingten-Erkrankungen wie der KHK oder chronische Niereninsuffizienz abzielt. Dies ist offensichtlich irrelevant für Kinder. Zum anderen wird die Durchführung eines CT-Thorax gefordert, und verständlicherweise will man bei Kindern Strahlenexposition minimieren. Aus Sicht eines Pädiaters wurden daher die AE-ChILD-Kriterien um klinisch- und Patienten-relevante Kriterien ersetzt bzw.	Zur Behandlung interstitieller Lungenerkrankungen sind Methylprednisolon, Prednisolon und Prednison zugelassen, diese haben jedoch bei der PF-ILD einen untergeordneten Stellenwert. Eine Lungentransplantation kommt für Patientinnen und Patienten mit progredient verlaufenden interstitiellen Lungenerkrankungen grundsätzlich als Therapieoption in Betracht. Vor dem Hintergrund, dass die Möglichkeit einer Lungentransplantation maßgeblich durch patientenindividuelle Kriterien bestimmt wird, u.a. Komorbiditäten, und zudem eine limitierte Verfügbarkeit von geeigneten Spenderorganen zu berücksichtigen ist, kann hinsichtlich der Lungentransplantation nicht von einer regelhaften Therapieoption für die Patientinnen und Patienten laut vorliegendem Anwendungsgebiet ausgegangen werden. In der Gesamtbetrachtung bestimmt der G-BA für Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit klinisch signifikanten progredient fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen (ILDs) Best Supportive Care (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Nicht-medikamentöse Maßnahmen im Sinne der Heilmittel-Richtlinie bzw. des Heilmittelkatalogs können zur Linderung der Symptome beitragen.

Stellungnehmer: GPP, Prof. Dr. Schupp und Prof. Dr. Griesse

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
ergänzt. Diese AE-ChILD-Kriterien sind im Rahmen eines Delphi-Verfahrens auf internationaler Ebene etabliert worden, welche so auch Anwendung gefunden haben(7). Und natürlich sind akute Exazerbationen bei ChILD relevant(8): Akute Exazerbationen stellen ein wesentliches Problem dar, das die Prognose der betroffenen Kinder maßgeblich beeinflusst. Sie führen zu einer plötzlichen Verschlechterung der Lungenfunktion, was oft eine Intensivbehandlung erfordert und die Morbidität sowie Mortalität erhöht. Exazerbationen zwischen 2 Visiten sagten einen % soll Verlust von FEV1 (median -1.6%, IQR -8.0 to 3.9; p=0.001), FVC (median -1.8%, IQR -7.5 to 3.9; p=0.004) und der chILD-spezifischen Lebensqualität (median -1.3%, IQR -3.6 to 4.5; p=0.034) im Vergleich zu Episoden ohne Exazerbationen voraus. Während der Beobachtungsphase dieser chILD-EU-Registerstudie starben 81 Patienten und bei 49 dieser Patienten (60.5%) war die Mortalität mit der Exazerbation assoziiert. Jede Exazerbation kann irreversible Lungenschäden verursachen und bestehende Einschränkungen verschlimmern, was langfristig die Lebensqualität der Patienten erheblich mindert und die Progression der Grunderkrankung beschleunigen kann. Daher sind Medikamente, die das Auftreten von Exazerbationen reduzieren bzw. verhindern, natürlich relevant für betroffene ChILD-PatientInnen. Evidenz-Transfer des Zusatznutzens Fibrosierende, interstitielle Lungenerkrankungen im Kindesalter sind ultra-selten. Diese Erkrankungen zählen bereits bei Erwachsenen zu den seltenen Erkrankungen und sind im Kindesalter nochmal 10 bis 100-fach	Der pharmazeutische Unternehmer zieht zur Bewertung des Zusatznutzens zusätzlich zur Studie InPedILD im Rahmen eines Evidenztransfers die Studie INBUILD mit Erwachsenen heran. Bei der Studie INBUILD handelt es sich um eine placebokontrollierte

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
seltener. Die vom IQWiG im Dokument errechneten Patientenzahlenschätzungen belaufen sich auf 1 bis 35 Patienten pro mehr als 14 Millionen Kindern in Deutschland (Seite II.6). Bei Erwachsenen mit diesen Erkrankungen wurden ausreichend gepowerte Studien mit Nintedanib durchgeführt, die klinisch signifikanten und bedeutsamen Effekte auf den Verlauf der Erkrankung belegt haben. Der Zusatznutzen ist vom IQWiG anerkannt. Um diese Behandlung auch betroffenen Kindern, die aus Schutzgründen initial nicht in die klinischen Studien neuer Medikamente eingeschlossen werden, zugänglich zu machen, hat die europäische Arzneibehörde EMA einem pädiatrischen Entwicklungsplan zugestimmt, der 1. die altersspezifische Pharmakokinetik und 2. das Nebenwirkungsprofil untersucht. Beides ist erfolgt. Die InPedILD -Studie zeigte, dass eine wie in der Pädiatrie übliche Dosierung auf der Basis des Körpergewichts zu den Erwachsenen entsprechenden Blutspiegeln führt, und sie bestätigte die Sicherheit des Medikaments auch bei Kindern(5). Der statistische Nachweis einer klinischen Wirksamkeit bei Kindern wurde von der EMA nicht gefordert, da er praktisch nicht erbracht werden kann. Aufgrund der (analog zu Erwachsenen) zu erwartenden Lungenfunktionsveränderungen oder Überlebensraten sind Patientenzahlen von etwa 1000 Kindern erforderlich. In der Kinderstudie waren weltweit (Europa, Nord- und Südamerika) innerhalb von mehreren Jahren Studiendauer etwa 40 Kinder rekrutierbar. Aufgrund der analogen / alters-kontinuierlichen Krankheitsbilder der fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen bei Erwachsenen und Kindern wird eine analoge Beeinflussung des Krankheitsverlaufs	randomisierte Parallelgruppenstudie zu Nintedanib, in der erwachsene Patientinnen und Patienten mit chronischer progredient fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen untersucht wurden. Der pharmazeutische Unternehmer begründet die Notwendigkeit eines Evidenztransfers damit, dass die Studie InPedILD aufgrund der geringen Prävalenz bei Kindern und Jugendlichen als Pharmakokinetik- und Sicherheitsstudie konzipiert wurde. Die Zulassung der europäischen Arzneimittelbehörde EMA sei entsprechend auch durch die Übertragbarkeit der Wirksamkeit und Sicherheit von der erwachsenen Patientenpopulation auf die pädiatrische Patientenpopulation begründet. Der pharmazeutische Unternehmer vertritt die Auffassung, dass die Voraussetzungen für einen Evidenztransfer auch für die Nutzenbewertung erfüllt seien, da u.a. die Pathogenese und das Krankheitsbild bei Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen hinreichend ähnlich seien. Zudem sei die vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie bei Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen identisch und ein Zusatznutzen von Nintedanib bei Erwachsenen im Anwendungsgebiet anderer chronisch progredient fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen festgestellt worden. Die Ableitung des Zusatznutzens für Erwachsene im genannten Anwendungsgebiet beruht maßgeblich auf dem Endpunkt akute Exazerbationen oder Tod. Bei den Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren ist innerhalb der Studie InPedILD nur eine Exazerbation im Interventionsarm aufgetreten. Zudem weicht die Operationalisierung von akuten Exazerbationen zwischen den Studien InPedILD und INBUILD voneinander ab. Auch im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens führten die Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie und weitere klinische Sachverständige aus, dass sich die Definition der akuten

Stellungnehmer: GPP, Prof. Dr. Schupp und Prof. Dr. Griesse

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
erwartet und daher eine analoge Behandlungsindikation gestellt (insbesondere als keine andere Therapieoption vorliegt). Daher ist von logischer und ethisch—moralischer Seite offensichtlich, dass betroffenen Kindern analog zu Erwachsenen ein Zugang zu dieser Behandlungsform geöffnet werden sollte/muss. Der Zusatznutzen sollte im Sinne eines Evidenz-Transfers zugestanden werden. Zusammenfassend scheint die Argumentation der IQWiG-Gutachter rein sachlich nachvollziehbar. Die Schlussfolgerungen und insbesondere die Forderungen zur Nachbesserung sind, aus oben genannten Gründen, jedoch völlig realitätsfern. Möglicherweise fehlte hier aber auch der spezielle pädiatrische Hintergrund und insbesondere die Kenntnis über chILD. Sollte das nicht der Fall sein, muss man die Schlussfolgerungen als zynisch und kinderfeindlich ansehen. Sollte den Empfehlungen des IQWiG nämlich Folge geleistet werden, würde das bedeuten, dass die so dringend notwendige bestmögliche Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit progredienten fibrosierenden	Exazerbation von interstitiellen Lungenerkrankungen zwischen Kindern und Erwachsenen unterscheidet, die zugrunde liegenden Konzepte seien jedoch ähnlich. Der von der EMA akzeptierte Evidenztransfer beruht dagegen auf dem Behandlungseffekt von Nintedanib auf die forcierte Vitalkapazität (FVC) bei Erwachsenen. Die explorativen Wirksamkeitsdaten bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten wurden durch eine Extrapolationsanalyse gestützt, bei der ein geschätzter Behandlungseffekt auf die FVC (Prozentwert vom Soll) über 24 Wochen bei Erwachsenen mit idiopathischer Lungenfibrose, anderen progredient fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen und interstitiellen Lungenerkrankung mit systemischer Sklerose verwendet wurde, um die Wirksamkeit bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen abzuleiten. Bei der FVC handelt es sich um einen Surrogatparameter, für den seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine geeignete Surrogatvalidierung vorgelegt wurde¹⁷. Der Endpunkt FVC ist somit nicht per se patientenrelevant. Es liegt daher keine geeignete Extrapolationsanalyse

¹⁷ Nutzenbewertungsbeschluss des G-BA vom 4. Februar 2021: Nintedanib (neues Anwendungsgebiet: andere chronische progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankungen (PF-ILDs))

Stellungnehmer: GPP, Prof. Dr. Schupp und Prof. Dr. Gries

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Lungenerkrankungen vorenthalten wird. Dies kann für manche einen früheren Tod bedeuten. Eine andere fatale Folge könnte sein, dass zukünftig keine weiteren Therapiestudien zur Sicherheit und Wirksamkeit neuer Medikamente bei Kindern mit chILD durchgeführt werden, weil Forderungen in dieser Form nicht erreicht werden können. Mit Nintedanib erstmals ein Medikament zur Verfügung, dessen Sicherheit im Rahmen einer systematischen plazebokontrollierten Studie bei Kindern und Jugendlichen mit fibrosierender chILD bewiesen wurde und anhand statistischer Berechnungen auch einen positiven Effekt auf den Krankheitsverlauf zeigte. Die Forderung der IQWiG-Stellungnahme, die Wirksamkeit nach Standard von Erwachsenen-Studien besser zu belegen, ist aufgrund der Seltenheit und Heterogenität von chILD nicht möglich. In Anbetracht der Schwere dieser Erkrankungen und in Rücksichtnahme auf fehlende durch Studien belegte Therapieoptionen würde die Nichterstattung von	auf Basis der Daten eines patientenrelevanten Endpunktes vor, der für die Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt werden könnte. Darüber hinaus wird im EPAR darauf hingewiesen, dass trotz der vorhandenen Ähnlichkeiten auch Unterschiede in den pathophysiologischen Abläufen der Lungenfibrose bei Kindern und Erwachsenen festgestellt wurden. Zudem sei die Identifizierung von pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen eine Herausforderung, da keine der klinischen, radiologischen oder histologischen Kriterien, die für die Diagnose einer Lungenfibrose bei erwachsenen Patientinnen und Patienten verwendet werden, auf pädiatrische Fälle zutreffen.¹⁸ Auch vor dem Hintergrund der Heterogenität der vorliegenden Patientenpopulation mit klinisch signifikanten fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen unterschiedlicher Ätiologie verbleibt daher eine Unsicherheit bzgl. der notwendigen hinreichenden Ähnlichkeit des Krankheitsbildes zwischen Erwachsenen und Kindern. Zusammenfassend ist auf Basis der vorliegenden Daten und Unsicherheiten die Übertragung der Ergebnisse von Erwachsenen aus

¹⁸ [Nintedanib European Public Assessment Report \(EPAR\)](#)

Stellungnehmer: GPP, Prof. Dr. Schupp und Prof. Dr. Griesse

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
diesem Medikament für viele Betroffene die Fortsetzung von Behandlungen mit nicht untersuchten, potentiell Nebenwirkungsreichen Medikamenten bedeuten und letztendlich schwerste Krankheitsverläufe bis hin zum verfrühten Versterben oder der Durchführung einer kostenintensiven und prognostisch ungünstigen Lungentransplantation in schweren Fällen bedeuten. Es sollte unsererseits daher den Überlegungen des Evidenz-Transfer der EMA-Einschätzung gefolgt werden. Als Zusatznutzen sollte festgehalten werden, dass die Sicherheit in der Behandlung von ChILD-Patienten nur für Nintedanib gezeigt wurde, zudem sollte der Zusatznutzen im Rahmen eines Evidenz-Transfers zugestanden werden.	der Studie INBUILD auf Kinder und Jugendliche für die Bewertung des Zusatznutzens nicht möglich. Für Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit klinisch signifikanten progredient fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen liegen für die Nutzenbewertung Ergebnisse der Studie InPedILD zum Vergleich von Nintedanib gegenüber Placebo, jeweils zusätzlich zu einer Standardtherapie, vor. Die Daten ermöglichen vergleichende Aussagen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best Supportive Care. In der Kategorie der Mortalität sind im Rahmen der Studie keine Ereignisse aufgetreten. In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich für den Endpunkt „Akute Exazerbation oder Tod“ kein statistisch signifikanter Unterschied. Für den Endpunkt „Belastbarkeit erhoben mittels 6-Minuten-Gehtest (6MWT)“ liegen keine geeigneten Daten vor. Für die Kategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben mittels PedsQL, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Kategorie der Nebenwirkungen zeigen sich ebenfalls keine statistisch signifikanten Vor- oder Nachteile. Zusammenfassend ist ein Zusatznutzen für Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit klinisch signifikanten progredient fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best Supportive Care nicht belegt.

Literaturverzeichnis

1. Hayes D, Cherikh WS, Harhay MO, Perch M, Hsich E, Potena L, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-fifth pediatric lung transplantation report — 2022; focus on pulmonary vascular diseases. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2022 Oct;41(10):1348–56.
2. Hime NJ, Zurynski Y, Fitzgerald D, Selvadurai H, Phu A, Deverell M, et al. Childhood interstitial lung disease: A systematic review. *Pediatr Pulmonol*. 2015 Dec;50(12):1383–92.
3. Kurland G, Deterding RR, Hagood JS, Young LR, Brody AS, Castile RG, et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: classification, evaluation, and management of childhood interstitial lung disease in infancy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Aug 1;188(3):376–94.
4. Bush A, Cunningham S, de Blic J, Barbato A, Clement A, Epaud R, et al. European protocols for the diagnosis and initial treatment of interstitial lung disease in children. *Thorax*. 2015 Nov;70(11):1078–84.
5. Deterding R, Young LR, DeBoer EM, Warburton D, Cunningham S, Schwerk N, et al. Nintedanib in children and adolescents with fibrosing interstitial lung diseases. *Eur Respir J*. 2023 Feb;61(2):2201512.
6. Collard HR, Ryerson CJ, Corte TJ, Jenkins G, Kondoh Y, Lederer DJ, et al. Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An International Working Group Report. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2016 Aug;194(3):265–75.
7. Clement A, De Blic J, Epaud R, Galeron L, Nathan N, Hadchouel A, et al. Management of children with interstitial lung diseases: the difficult issue of acute exacerbations. *Eur Respir J*. 2016 Dec;48(6):1559–63.
8. Seidl E, Schwerk N, Carlens J, Wetzke M, Emiralioğlu N, Kiper N, et al. Acute exacerbations in children's interstitial lung disease. *Thorax*. 2022 Aug;77(8):799–804.

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Nintedanib

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 23. Juni 2025
von 11.45 Uhr bis 12.22 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Raming

Frau Miede

Herr Völkel

Frau Dr. Mehlig

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

Herr Prof. Dr. Griesse

Herr Prof. Dr. Behr

Angemeldete Teilnehmende der **Medizinischen Hochschule Hannover**:

Herr PD Dr. Schwerk

Herr Prof. Dr. Schupp

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

Herr Dr. Heinken

Frau Schmidt

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

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 11:45 Uhr

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

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

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

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

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

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

Mit der Zulassung von Nintedanib Anfang des Jahres steht erstmals eine gezielt antifibrotisch wirksame Therapie für Kinder und Jugendliche mit fibrosierenden ILD zur Verfügung. Das ist eine sehr seltene, aber schwerwiegende und lebensbedrohliche Erkrankung. Bei den betroffenen Kindern kommt es zu einer Verdickung, Versteifung und Vernarbung des Lungengewebes. Die erkrankten Kinder leiden daher unter einer fortschreitenden, deutlichen

Verminderung der Funktion der Lunge, die sich noch im Wachstum befindet und deren Funktion altersgemäß zunehmen müsste. Sie leiden unter Atemnot sowie einer stark eingeschränkten Belastbarkeit, und auch Gedeihstörungen können auftreten. Für viele bedeutet die Erkrankung, dass eine normale körperliche Entwicklung nur bedingt möglich und die Lebenserwartung verringert ist.

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

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

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

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

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

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Dr. Mehlig, für diese Einführung. – Es ist schade, dass die Kliniker nicht da sind, weil sie, wie gesagt, keine Offenlegungserklärung abgegeben haben. Die Frage der Übertragbarkeit wäre eigentlich der entscheidende Punkt gewesen, den man hier hätte untermauern und diskutieren können. Das ist der entscheidende Punkt dieses Verfahrens, das Sie korrekt dargestellt haben. Deshalb kann ich die Frage, die ich an die Kliniker richten wollte, wie sie die Übertragbarkeit der Ergebnisse von der

Erwachsenenpopulation auf die kindliche oder jugendliche Population einschätzen, jetzt nicht stellen. Ich frage aber: Bänke, IQWiG oder Patientenvertretung, gibt es aus Ihrer Sicht Fragen? – Ich habe als erstes Frau Teupen von der PatV, danach Frau Kunz vom GKV-SV und Frau Preukschat vom IQWiG. Frau Teupen, bitte.

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

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

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

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön.

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

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

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

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

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

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

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

Herr Dr. Raming (Boehringer Ingelheim): Sowohl bei den Erwachsenen als auch bei den Kindern handelt es sich um lebensbedrohliche Ereignisse. Das sind in beiden Fällen Ereignisse, die mit einer hohen Krankheitslast und Bedrohung des Lebens verbunden sind. Es gibt da keinen Konsens zwischen den pädiatrischen Fachgesellschaften und denen der adulten Medizin, dass das harmonisiert würde. Aber das Leitsymptom Dyspnoe, also die Atemnot,

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

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

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

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

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

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

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

Was könnten Daten sein, die Stand heute Aussagen zum Zusatznutzen bei Kindern ermöglichen? Der Endpunkt Lungenfunktion wurde schon erwähnt. Daten zur forcierten

Vitalkapazität waren auch Zentrum des Zulassungsverfahrens. Hier haben wir die Situation, das haben wir bei den Erwachsenen umfangreich diskutiert, dass wir keine geeignete Surrogatvalidierung für diesen Endpunkt vorliegen haben. Das heißt, dass wir alle weiteren Daten – die ganze Extrapolationsanalyse des Zulassungsverfahrens bezieht sich auch auf diesen Endpunkt – nicht heranziehen können, weil dieser Endpunkt für uns kein hinreichend geeignetes valides Surrogat ist.

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

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

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

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

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

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

Das heißt, da hat eine Gruppe von Experten ein präspezifiziertes Gewicht festgelegt. In diesem Fall waren das 56 Prozent. Genauso hat man, wie in der Guideline festgelegt, vorab ein Evidenzlevel festgelegt. Der betrug 90 Prozent. Außerdem haben wir diverse Sensitivitätsanalysen inklusive einer Tipping-Point-Analyse erstellt. Das wird auch in der

Guideline gefordert, sodass man nicht nur anhand dieser präspezifizierten Werte sieht, wie die Ergebnisse sind, sondern auch Sensitivitätsanalysen für andere Gewichte und andere Evidenzlevel hinterher sehen konnte.

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

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

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

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

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

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

Frau Miede (Boehringer Ingelheim): Ja, nur einen ganz kleinen Punkt, weil ich nicht weiß, ob das vielleicht richtig verstanden wurde: Das Gewicht, zum Beispiel das präspezifizierte von

56 Prozent, heißt nicht, dass dann nur 44 Prozent der Kinderdaten eingeflossen sind, sondern dieser Base-Ansatz, der gewählt wurde, enthielt eine informative Komponente. Das beinhaltet das Gewicht, diese 56 Prozent, und eine nicht informative Komponente, wodurch diese ganze Verteilung robustifiziert wurde. Diese nicht informative Komponente geht von keinem Behandlungsunterschied aus. Das heißt, das Gegengewicht von in diesem Fall 44 Prozent, liegt auf dieser nicht informativen Komponente. Das heißt, es sind nicht 56 Prozent Erwachsenen-, 44 Prozent Kinderdaten, sondern 56 Prozent informative Komponente, 44 Prozent nicht informative Komponente. Das wollte ich nur noch dazu sagen.

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

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

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

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

Schluss der Anhörung: 12:22 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2024-B-321-z Nintedanib

Stand: Februar 2025

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Nintedanib

[zur Behandlung fortschreitender fibrosierender interstitieller Lungenerkrankungen (ILDs) bei Kindern und Jugendlichen]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	<i>siehe Übersicht "II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet"</i>
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	• Langzeit-Sauerstofftherapie • Lungentransplantation • Pulmonale Rehabilitation • Physikalische Therapie (i.S. der Heilmittel-RL)
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	• Nintedanib (D-568 – Beschluss vom 04. Februar 2021)
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>siehe systematische Literaturrecherche</i>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Nintedanib L01XE31 Ofev®	<u>Anwendungsgebiet laut Positive Opinion vom 13.12.2024:</u> Ofev is indicated in children and adolescents from 6 to 17 years old for the treatment of clinically significant, progressive fibrosing interstitial lung diseases (ILDs).
Methylprednisolon H02AB04 Methylprednisolon Jenapharm®	<u>Bronchial- und Lungenkrankheiten</u> [...] – Interstitielle Lungenerkrankungen, wie akute Alveolitis, Lungenfibrose, zur Langzeittherapie chronischer Formen der Sarkoidose in den Stadien II und III (bei Atemnot, Husten und Verschlechterung der Lungenfunktionswerte)
Prednisolon H02AB06 generisch	Pneumonologie: [...] – interstitielle Lungenerkrankungen wie akute Alveolitis (DS: b), Lungenfibrose (DS: b), Bronchiolitis obliterans organisierende Pneumonie (BOOP) (DS: b ausschleichend), ggf. in Kombination mit Immunsuppressiva, chronische eosinophile Pneumonie (DS: b ausschleichend), zur Langzeittherapie chronischer Formen der Sarkoidose in den Stadien II und III (bei Atemnot, Husten und Verschlechterung der Lungenfunktionswerte) (DS: b) [...]
Prednison H02AB07 generisch	Pneumonologie: [...] – interstitielle Lungenerkrankungen wie akute Alveolitis (DS: b), Lungenfibrose (DS: b), Bronchiolitis obliterans organisierende Pneumonie (BOOP) (DS: b ausschleichend), ggf. in Kombination mit Immunsuppressiva, chronische eosinophile Pneumonie (DS: b ausschleichend), zur Langzeittherapie chronischer Formen der Sarkoidose in den Stadien II und III (bei Atemnot, Husten und Verschlechterung der Lungenfunktionswerte) (DS: b) [...]

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2024-B-321-z (Nintedanib)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 29. Januar 2025

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	5
2 Systematische Recherche	5
3 Ergebnisse	6
3.1 Cochrane Reviews	6
3.2 Systematische Reviews	6
3.3 Leitlinien	7
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	26
Referenzen	29

Abkürzungsverzeichnis

6MWT	Six Minute Walk Test
ABA	Abatacept
AEMPS	Spanish Agency of Medicines
AI-ILD	Autoimmune-related ILD
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
AZA	azathioprine
CF	Cyclophosphamide
CsA	Cyclosporine A
CYP	Cyclophosphamide
DMARD	Disease-modulating anti-rheumatic drugs
ECRI	ECRI Guidelines Trust
ETC	Etanercept
fHP	fibrotic hypersensitivity pneumonitis
FVC	Forced Vital Capacity
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GLC	Glucocorticoids
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HP	Hypersensitivity pneumonitis
HR	Hazard Ratio
HRCT	High-resolution chest computed tomography
IFX	Infliximab
ILD	Interstitial lung diseases
IPF	Idiopathic pulmonary fibrosis
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LIP	Lymphocytic interstitial pneumonia
LoE	Level of Evidence
MMF	Mycophenolate
MTX	Methotrexate
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NSIP	Non-specific interstitial pneumonia
OP	Organising pneumonia

OR	Odds Ratio
PDN	Prednisone
PF-ILD	Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases
PFT	Pulmonary function tests
RA-ILD	Rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease
RR	Relatives Risiko
RTX	Rituximab
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SSc-ILD	Systemic Sclerosis-associated Interstitial Lung Disease
TCZ	Tocilizumab
TOFA	Tofacitinib
TRIP	Turn Research into Practice Database
uILD	unclassifiable interstitial lung disease
UIP	Usual interstitial pneumonia
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Treatment in children and adolescents from 6 to 17 years old of clinically significant, progressive fibrosing interstitial lung diseases (ILDs).

Hinweis zur Synopse: „Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt“.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *interstitielle Lungenerkrankung* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.startpage.com>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 02.01.2025 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 1996 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 3 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine Cochrane Reviews identifiziert.

3.2 Systematische Reviews

Es wurden keine systematischen Reviews identifiziert.

3.3 Leitlinien

Methodikerhinweis: Keine der hier dargestellten LL entspricht der im AWG genannten Population der Kinder und Jugendlichen zwischen 6-17 Jahren, sondern spiegeln die Erwachsenen ab 18 Jahren wider. Aufgrund fehlender Evidenz in Hinblick auf die relevante Population der 6-17-Jährigen wurden die LL für die Erwachsenen dargestellt.

Narvaez J et al., 2022 [2].

SER-SEPAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease. Part 2: Treatment

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: trifft teilweise zu (keine Patientenvertretung);
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: trifft zu;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: trifft zu;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: trifft teilweise zu (Konsensusprozesse nicht beschrieben)
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt: trifft zu;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: trifft nicht zu.

Recherche/Suchzeitraum:

- A search for published scientific evidence was conducted and successively expanded until October 2020.
- PubMed (MEDLINE), EMBASE, and Cochrane Library

LoE/GoR

- The strength of the recommendations was graded using the Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) criteria
- For questions where the evidence was insufficient, recommendations were formulated based on consensus of the expert group.

(Methodikeranmerkung: keine Spezifizierung zur Operationalisierung der verwendeten Empfehlungsgrade (A-D, v)).

Sonstige methodische Hinweise

- Die Operationalisierung der dargestellten Empfehlungsgrade (A-D, v) wurde nicht weiter spezifiziert.

Empfehlungen

Table 1

SER-SEPAR recommendations for the treatment of interstitial lung disease associated with rheumatoid arthritis.

Recommendations	Grade of recommendation
For the treatment of patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease, multidisciplinary therapeutic management is recommended	✓
If interstitial lung disease is present at RA debut, an individualised assessment for the use of MTX is recommended, as there is a risk of drug-induced acute pneumonitis, albeit low	A
In these cases, the drafting group considers that the best strategy to minimise risks is to use another conventional synthetic DMARD whenever possible	✓
In patients with RA, when ILD is diagnosed or worsens during the first year of MTX treatment, MTX should be temporarily discontinued until it is clear whether or not there is a causal relationship	✓
In patients with RA on methotrexate for more than one year who are diagnosed with interstitial lung disease, the drug can be maintained as there is no evidence to justify discontinuation	D
In patients with RA-ILD who are not of Asian descent, leflunomide can be considered a safe drug	✓
In patients with rheumatoid arthritis and interstitial lung disease requiring biologic therapy, abatacept or rituximab should be used interchangeably as safer options	D
In patients with rheumatoid arthritis and interstitial lung disease, in case of contraindication or inadequate response to abatacept and rituximab, the use of an IL-6 inhibitor or a targeted synthetic DMARD can be considered	D
In patients with rheumatoid arthritis being treated with anti-TNF and stable interstitial lung disease, there is inconclusive evidence to recommend discontinuation if the drug has achieved good control of joint symptoms	✓
In patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease with an inflammatory radiological pattern (NSIP, OP, LIP, etc.) in whom GLC treatment is considered necessary, their use is always recommended at the lowest dose and for the shortest possible time	✓
The drafting group considers that the available evidence is insufficient to issue a conclusive recommendation on the use of immunosuppressants in the treatment of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease	D
If it is decided to use them, the drafting group suggests the use of mycophenolate because of its better safety profile	✓
Although evidence of efficacy of biologic DMARDs in the treatment of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease is scarce, real-life data suggest that both abatacept and rituximab could be useful in stabilising or improving lung function, particularly in patients with a non-fibrotic radiological pattern	D
In the subgroup of patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease with a progressive fibrosing phenotype, the use of nintedanib is recommended, while maintaining background rheumatoid arthritis treatment	B

DMARDs: slow-acting disease-modulating anti-rheumatic drugs; IL: interleukin; LIP: lymphocytic interstitial pneumonia; NSIP: non-specific interstitial pneumonia; OP: organising pneumonia.

Hintergrund:

In clinical practice, GLCs are commonly used in the treatment of RA-ILD, in combination or not with a csDMARD or immunosuppressant. There are no RCTs that have evaluated the efficacy of GLCs in this complication, and therefore the evidence supporting their use is based primarily on clinical experience and real-life data. The drafting group endorses their use in ILD patterns with a relevant inflammatory component: non-specific interstitial pneumonia (NSIP), organising pneumonia, lymphoid interstitial pneumonia, as well as in respiratory bronchiolitis associated with ILD, and in desquamative interstitial pneumonia if no improvement after smoking cessation or when it occurs in non-smoking patients. Its use in fibrotic patterns (usual interstitial pneumonia [UIP] and fibrosing NSIP) is questionable, except in acute exacerbations. Because of their adverse effect profile, the drafting group recommends the use of GLCs at the lowest dose and for the shortest duration possible. Prolonged treatment with prednisone (PDN) doses >7.5 mg/day increases the risk of serious infections and worsens cardiovascular risk and mortality in patients with RA.^{78–82} A strategy to reduce iatrogenesis would be to apply new knowledge on the mechanisms of action of GLCs in daily clinical practice. It is currently known that they exert their anti-inflammatory action via two pathways: a classic genomic and a non-genomic pathway.^{83,84} The genomic pathway has a slow onset of action, a persistent effect (which is responsible for the adverse effects of GLCs), and is 100% active at PDN doses of 30 mg/day. Therefore, if we give doses higher than 30 mg/day (the classic 1 mg/kg/day) we only manage to increase toxicity without substantially increasing its anti-inflammatory effect. In contrast, the non-genomic pathway exerts a much more intense and rapid anti-inflammatory action. This pathway begins to activate appreciably at 100 mg/day of methylprednisolone, with a maximum effect above 250 mg/day. Intravenous pulse therapy above 100–250 mg/day for 3 days has greater efficacy and lower toxicity than prolonged treatment with high-dose PDN. Based on this knowledge, it is now recommended not to exceed 30 mg/day of PDN, regardless of the patient's clinical picture. If necessary due to initial severity or acute exacerbation, methylprednisolone pulses (125 mg or 250 mg per day for 3 days, or 500 mg/day in the most severe cases) will be considered, which are more effective and faster (generally in less than 24 h) than prolonged treatment with doses of 1 mg/kg/day. Cyclophosphamide (CF), azathioprine (AZA), mycophenolate (MMF) and cyclosporine A (CsA) have also been used in the treatment of RA-ILD. The studies that have evaluated the efficacy of these immunosuppressants are of very low methodological quality (clinical cases, case series, and some observational studies) (level of evidence 3),^{85–97} and therefore the available evidence is insufficient to make a conclusive recommendation on their use. If it is decided to use an immunosuppressant, MMF appears to have the best safety profile. In a multicentre study that analysed mortality over the last 25 years in a cohort of 290 patients with RA-ILD versus 290 age- and sex-matched controls with RA without this complication, mortality, both overall and respiratory, was higher in patients treated with CF or AZA than in those treated with MMF.⁹⁸ No RCTs evaluating the efficacy and safety of biologic DMARDs or tsDMARDs in the treatment of RA-ILD have been conducted to date. Published experience with biologic DMARDs is generally limited to observational studies with RTX^{39,40,44,70–72} and ABA^{38,43,68,69,99,100} (level of evidence 2 or 3). In addition to having no control group, the limitations of these studies include the fact that not all patients included had active ILD,

as evidenced by the lack of a protocolised assessment with RFT in some of the cases. Despite these limitations, the real-life observational studies are consistent and suggest that both ABA and RTX, in addition to being safe, also appear to be potentially useful in the treatment of RA-ILD, stabilising and even improving respiratory function parameters and HRCT findings in at least two-thirds of patients, including cases whose ILD had worsened despite previous treatment with GLC and csDMARDs or immunosuppressants and patients with chronic fibrosing ILD with a progressive phenotype.³⁹ Clinical cases^{61,62} and a retrospective observational study⁴² have been published with TCZ. In this study, which included 28 patients treated with TCZ (23 in monotherapy), improvement or stabilisation in RFT was observed in 76% of cases (20% improvement) and in radiological changes on HRCT in 92.8% at the end of 30 months' follow-up (median) (level of evidence 3). Indirectly supporting the possible beneficial effect of non-anti-TNF biologic agents (RTX, ABA, and TCZ) in the treatment of RA-ILD, another study in Spain demonstrates that there is less lung progression with these drugs than that observed with anti-TNF.⁴¹ Published experience with tsDMARDs is limited to a few clinical cases of RA-ILD treated with TOFA without evidence of pulmonary worsening.⁷⁶ Of the two antifibrotic drugs marketed for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) (nintedanib and pirfenidone), only nintedanib has so far been approved by the Spanish Agency of Medicines (AEMPS) for the treatment of RA-ILD with a progressive fibrosing phenotype.¹⁰¹ Approval for this indication is based on data from the phase III INBUILD RCT,¹⁰² which evaluated the efficacy of the drug in different types of progressive fibrosing IPD other than IPF, including a group of patients with SAD-ILD, mostly with RA or scleroderma (level of evidence 1++). Of the patients, 69.5% received SLN at doses <20 mg/day and 78% received concomitant treatment with csDMARDs (MTX, LEF, or antimalarials) and/or bio-logic DMARDs (ABA, TCZ, ETC, IFX, or adalimumab). In addition, at 6 months into the trial, salvage therapy with AZA, MMF, cyclosporine A, tacrolimus, RTX, CF, or PDN >20 mg/day was allowed in case of pulmonary or baseline disease worsening.^{102–104} At the end of 52 weeks of treatment, nintedanib was able to slow the decline in forced vital capacity (FVC) in this group of patients by 58% compared to placebo, although there were no significant differences between groups in quality of life as measured by the King's Brief Interstitial Disease (K-BILD) questionnaire, or in the frequency of first acute exacerbation or mortality.¹⁰² The safety profile of the drug was similar to that already known, and no new safety alerts emerged when administered in combination with GLCs, csDMARDs, immunosuppressants, and/or biologic DMARDs.

Referenzen aus Leitlinien:

39. Narváez J, Robles Pérez A, Molina Molina M, Vicens Zygmunt V, Luburich P, Yañez MA, et al. Real-world clinical effectiveness of rituximab rescue therapy in patients with progressive rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease. *Semin Arthritis Rheum*. 2020;50:902–10.
40. Vadillo C, Nieto MA, Romero-Bueno F, Leon L, Sánchez-Pernaute O, Rodríguez-Nieto MJ, et al. Efficacy of rituximab in slowing down progression of rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: data from the NEREA Registry. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59:2099–108.
41. Mena-Vázquez N, Godoy-Navarrete FJ, Manrique-Ariza S, Aguilar-Hurtado MC, Romero-Barco CM, Ureña-Garriga I, et al. Non-anti-TNF biologic agents are associated with slower worsening of interstitial lung disease secondary to rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2021;40:133–42.
42. Manfredi A, Cassone G, Furini F, Gremese E, Venerito V, Atzeni F, et al. Tocilizumab therapy in rheumatoid arthritis with interstitial lung disease: a multicentre retrospective study. *Intern Med J*. 2020;50:1085–90.
43. Cassone G, Manfredi A, Atzeni F, Venerito V, Vacchi C, Picerno V, et al. Safety of abatacept in Italian patients with rheumatoid arthritis and interstitial lung disease: a multicenter retrospective study. *J Clin Med*. 2020;9:277.
44. Yusuf Md, Kabia A, Darby M, Lettieri G, Beirne P, Vital EM, et al. Effect of rituximab on the progression of rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: 10 years' experience at a single centre. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56:1348–57.
61. Mohr M, Jacobi AM. Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: response to IL-6R blockade. *Scand J Rheumatol*. 2011;40:400–1.
62. Picchianti Diamanti A, Markovic M, Argento G, Giovagnoli S, Ricci A, Lagani B, et al. Therapeutic management of patients with rheumatoid arthritis and associated interstitial lung disease: case report and literature review. *Ther Adv Respir Dis*. 2017;11:64–72.
68. Nakashita T, Ando K, Takahashi K, Motojima S. Possible effect of abatacept on the progression of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis patients. *Respir Investig*. 2016;54:376–9.
69. Mochizuki T, Ikari K, Yano K, Sato M, Okazaki K. Long-term deterioration of interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis treated with abatacept. *Mod Rheumatol*. 2019;29:413–7.
70. Matteson EL, Bongartz T, Ryu JH, Crowson CS, Hartman TH, Dellapira PF. Open label, pilot study of the safety and clinical effects of rituximab in patient with rheumatoid arthritis-associated interstitial pneumonia. *Open J Rheumatol Autoimmune Dis*. 2012;2:53–8.
71. Fui A, Bergantini L, Selvi E, Mazzei MA, Bennett D, Pieroni MA, et al. Rituximab therapy in interstitial lung disease associated with rheumatoid arthritis. *Intern Med J*. 2020;50:330–6.
72. Duarte AC, Porter JC, Leandro MJ. The lung in a cohort of rheumatoid arthritis patients—an overview of different types of involvement and treatment. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58:2031–8.
76. Saldarriaga-Rivera LM, López-Villegas VJ. Janus kinase inhibitors as a therapeutic option in rheumatoid arthritis and associated interstitial lung disease. Report of four cases. *Rev Colomb Rheumatol*. 2019;26:137–9.
78. Zamora-Legoff JA, Krause ML, Crowson CS, Ryu JH, Matteson EL. Risk of serious infection in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Clin Rheumatol*. 2016;35:2585–9.
79. del Rincón I, Battafarano DF, Restrepo JF, Erikson JM, Escalante A. Glucocorticoid dose thresholds associated with all-cause and cardiovascular mortality in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66:264–72.
80. Sanmartí R, Tornero J, Narváez J, Muñoz A, Garmendia E, Ortiz AM, et al. Efficacy and safety of glucocorticoids in rheumatoid arthritis: systematic literature review. *Rheumatol Clin*. 2020;16:222–8.
81. Roubille C, Richer V, Starnino T, McCourt C, McFarlane A, Fleming P, et al. The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:480–9.
82. Daien CI, Hua C, Combe B, Landewe R. Non-pharmacological and pharmacological interventions in patients with early arthritis: a systematic literature review informing the 2016 update of EULAR recommendations for the management of early arthritis. *RMD Open*. 2017;3:e000404.
83. Panettieri RA, Schaafsma D, Amrani Y, Kozlowski C, Ostrow R, Tliba O. Nongenomic effects of glucocorticoids: an updated view. *Trends Pharmacol Sci*. 2019;40:38–49.
84. Vandewalle J, Luybaert A, De Bosscher K, Libert C. Therapeutic mechanisms of glucocorticoids. *Trends Endocrinol Metab*. 2018;29:42–54.
85. Saketkoo LA, Espinoza LR. Rheumatoid arthritis interstitial lung disease: mycophenolate mofetil as an antifibrotic and disease-modifying antirheumatic drug. *Arch Intern Med*. 2008;168:1718–9.
86. Puttick MP, Klinkhoff AV, Chalmers A, Ostrow DN. Treatment of progressive rheumatoid interstitial lung disease with cyclosporine. *J Rheumatol*. 1995;22:2163–5.
87. Chang HK, Park W, Ryu DS. Successful treatment of progressive rheumatoid interstitial lung disease with cyclosporine: a case report. *J Korean Med Sci*. 2002;17:270–3.
88. Ogawa D, Hashimoto H, Wada J, Ueno A, Yamasaki Y, Yamamura M, et al. Successful use of cyclosporin A for the treatment of acute interstitial pneumonitis associated with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2000;39:1422–4.
89. Rojas-Serrano J, González-Velásquez E, Mejía M, Sánchez-Rodríguez A, Carrillo G. Interstitial lung disease related to rheumatoid arthritis: evolution after treatment. *Rheumatol Clin*. 2012;8:68–71.
90. Cohen JM, Miller A, Spiera H. Interstitial pneumonitis complicating rheumatoid arthritis. Sustained remission with azathioprine therapy. *Chest*. 1977;72:521–4.
91. Li L, Liu R, Zhang Y, Zhou J, Li Y, Xu Y, et al. A retrospective study on the predictive implications of clinical characteristics and therapeutic management in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Clin Rheumatol*. 2020;39:1457–70.
92. Ota M, Iwasaki Y, Harada H, Sasaki O, Nagafuchi Y, Nakachi S, et al. Efficacy of intensive immunosuppression in exacerbated rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Mod Rheumatol*. 2017;27:22–8.
93. Suwa A, Hirakata M, Satoh S, Mimori T, Utsumi K, Inada S. Rheumatoid arthritis associated with methotrexate-induced pneumonitis: improvement with iv cyclophosphamide therapy. *Clin Exp Rheumatol*. 1999;17:355–8.
94. Schupp JC, Kohler T, Müller-Quernheim J. Usefulness of cyclophosphamide pulse therapy in interstitial lung diseases. *Respiration*. 2016;91:296–301.
95. Tokano Y, Ogasawara H, Ando S, Fujii T, Kaneko H, Tamura N, et al. Cyclosporin A therapy for interstitial pneumonitis associated with rheumatic disease. *Mod Rheumatol*. 2002;12:305–10.
96. Fischer A, Brown KK, Du Bois RM, et al. Mycophenolate mofetil improves lung function in connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *J Rheumatol*. 2013;40:640–6.
97. Oldham JM, Lee C, Valenzi E, et al. Azathioprine response in patients with fibrotic connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Respi Med*. 2016;121:117–22.
98. Kelly CA, Nisar M, Arthanari S, Carty S, Woodhead FA, Price-Forbes A, Middleton D, et al. Rheumatoid arthritis related interstitial lung disease – improving outcomes over 25 years: a large multicentre UK study. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60:1882–90.
99. Fernández-Díaz C, Atienza-Mateo B, Castañeda S, Melero-González RB, Ortiz-Sanjuan F, Loricera J, et al. Spanish Collaborative Group of Interstitial Lung Disease Associated with Rheumatoid Arthritis. Abatacept in monotherapy versus combined in interstitial lung disease of rheumatoid arthritis. multicenter study of 263 caucasian patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;61:296–308.
100. Kurata I, Tsuboi H, Terasaki M, Shimizu M, Toko H, Honda F, et al. Effect of biological disease-modifying anti-rheumatic drugs on airway and interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis. *Intern Med*. 2019;58:1703–12.
101. Ficha técnica de nintedanib. [Accessed 3 November 2021]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/114979004/FT_114979004.html.

Piotrowski WJ et al., 2022 [3].

Guidelines of the Polish Respiratory Society on the Diagnosis and Treatment of Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases Other than Idiopathic Pulmonary Fibrosis

MethodikGrundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: trifft zu;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: trifft zu;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: trifft zu;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: trifft zu;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt: trifft zu;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: trifft nicht zu.

Recherche/Suchzeitraum:

- Medline and Cochrane
- The literature search was terminated on 31 December 2021.

LoE/GoR

- Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) methodology
- The quality of evidence was assessed as high, moderate, low, and very low.
- The strength of recommendations was assessed as strong or conditional

Sonstige methodische Hinweise

Empfehlungen: Treatment of Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases

3.2. Treatment Module

Module	Pico Question	Recommendation	Quality of Evidence	Strength of Recommendation
TREATMENT	1 Should patients with an ILD in the course of systemic autoimmune diseases be managed by a multidisciplinary team?	We recommend that an opinion of a multidisciplinary team should be considered in the management of patients with interstitial lung disease in the course of systemic autoimmune diseases.	Very low	Strong
	2 Should a patient with a progressive fibrosing interstitial lung disease (PF-ILD) other than IPF be treated with first-line therapy dedicated to the diagnosed underlying disease?	We suggest that a patient with a progressive fibrosing interstitial lung disease (PF-ILD) other than IPF should be treated with first-line therapy dedicated to the diagnosed underlying disease.	Very low	Conditional
	3 In a patient with a progressive fibrosing interstitial lung disease (PF-ILD) other than IPF, should anti-fibrotic therapy with nintedanib be used in the event of ineffectiveness of the therapy recommended for the treatment of the underlying disease?	We recommend that in a patient with a progressive fibrosing interstitial lung disease (PF-ILD) other than IPF, anti-fibrotic therapy with nintedanib should be used in the event of ineffectiveness of the therapy recommended for the treatment of the underlying disease.	Low	Strong
	4 In a patient with a progressive fibrosing interstitial lung disease (PF-ILD) other than IPF, should anti-fibrotic therapy with pirfenidone be used in the event of ineffectiveness of the therapy recommended for the treatment of the underlying disease?	No recommendations were made for or against the use of anti-fibrotic therapy with pirfenidone if treatment of the underlying disease has failed in a patient with a progressive fibrosing interstitial lung disease (PF-ILD) other than IPF.	Very low	Not issued
	5 Is it possible to use an anti-fibrotic agent as a first-choice therapy (without the need for previous immunomodulatory treatment) in certain clinical situations (UIP or fibrotic NSIP pattern)?	We suggest using an anti-fibrotic agent as the first-choice treatment in certain clinical situations.	Very low	Conditional
	6 Can a patient with a progressive fibrosing interstitial lung disease (PF-ILD) other than IPF receive simultaneous treatment with a disease-modifying drug and anti-fibrotic therapy?	We suggest that in a patient with a progressive fibrosing interstitial lung disease (PF-ILD) other than IPF, one should consider simultaneous treatment with a disease-modifying drug and anti-fibrotic therapy.	Very low	Conditional

TREATMENT	7	Should progression noted during treatment with an anti-fibrotic agent in a patient with a progressive fibrosing interstitial lung disease (PF-ILD) other than IPF be a reason for discontinuation of anti-fibrotic therapy?	No recommendations were made for or against the termination of anti-fibrotic therapy in the case of noted progression during treatment of a progressive fibrosing interstitial lung disease (PF-ILD) other than IPF.	Very low	Not issued
	8	Should the same principles of non-pharmacological and palliative treatment and eligibility for lung transplantation be applied in a patient with an interstitial lung disease other than IPF with progressive fibrosis as in a patient with IPF?	We recommend that the same principles of non-pharmacological and palliative treatment and eligibility for lung transplantation should be applied in a patient with an interstitial lung disease other than IPF with progressive fibrosis as in a patient with IPF.	Very low	Strong

Hintergrund:

- Zu Empfehlung 3.2.2:

A progressive interstitial pulmonary fibrosis phenotype other than IPF occurs in different disease entities, such as HP, AI-ILD, iNSIP, and uILD [65,82]. Fibrosis in PFILD is often preceded by or related to activation of various inflammatory and fibrotic pathways that may lead to fibroblast activation and differentiation into myofibroblasts, producing an extracellular matrix, which results in the remodeling of the lung parenchyma and leads to pulmonary fibrosis [83]. In the treatment of these ILDs, glucocorticosteroids or immunosuppressants (e.g., cyclophosphamide, azathioprine, mycophenolate mofetil, rituximab) are used. The impact of immunosuppression on PF-ILD is largely unknown, except for ILD in systemic sclerosis (SSc-ILD) [84]. Randomized clinical trials of SSc-ILD showed that cyclophosphamide-treated patients achieved a slower decline in FVC after one year of treatment compared to the placebo group, and a study assessing the efficacy of two years of mycophenolate mofetil (MMF) treatment vs. cyclophosphamide treatment showed that the effects of the two drugs were comparable, with lower toxicity of MMF [85,86]. Immunomodulatory treatment of the underlying disease may be of major importance, particularly in autoimmune diseases, which should take into account not only respiratory effects, but also the overall disease activity and inflammatory processes in other organs and tissues [87]. In the treatment of HP, the first necessary step is to identify and eliminate the causal antigen, which has a positive impact on the course of the disease and prognosis [4,34]. Early immunomodulatory treatment in patients with fibrosing NSIP or HP may be associated with improved respiratory function and a favorable long-term prognosis [19,20]. MMF and azathioprine are considered first-choice drugs in patients with fibrosing HP who present with disease progression despite previous glucocorticoid therapy [83]. A study evaluating the effect of MMF or azathioprine on lung function in patients with chronic HP demonstrated that both drugs were well tolerated and reduced the need for prednisone, and that annual treatment significantly improved TL_{CO} [88]. However, it should be noted that other studies showed opposite results [89,90].

Evidence quality: very low

Strength of recommendation: conditional

(voting results: strongly for—12 votes, conditionally for—12 votes, abstain from voting— 5 votes, conditionally against—0 votes, strongly against—0 votes)

- Zu Empfehlung 3.2.3.:

Treatment of ILDs other than IPF with a predominant component of inflammation from the point of view of the disease pathobiology is currently based on immunomodulatory therapy (glucocorticoids or immunosuppressants) and elimination of known causal factors in occupational or environmental diseases [4,91]. In practice, decisions on optimal immunomodulatory treatment are driven mainly by the diagnosis of the underlying disease and its course. Nevertheless, a considerable percentage of patients will, despite the use of immunomodulatory therapy recommended for the treatment of the underlying disease, develop PF-ILD, regardless of the initial diagnosis of an ILD. In these cases, from the point of view of pathobiology, the dominant factor is the process of fibrosis, rather than inflammation, and at the same time, this determines the progression of the disease, although the specific mechanisms responsible for the development of this phenotype are not known [92]. In this situation, immunomodulatory treatment is likely ineffective in terms of ILD control and is unable to prevent further worsening of the patient's clinical condition. A recently completed randomized phase III INBUILD clinical trial demonstrated the efficacy and safety of anti-fibrotic therapy with nintedanib in the population of patients with PF-ILDs other than IPF [16]. The benefits of nintedanib were also demonstrated in both the overall study population and in subgroups of patients with UIP and non-UIP radiological patterns [16]. Even though the INBUILD study did not have the power to

provide evidence in favor of nintedanib in specific diseases in a broad spectrum of PF-ILDs, its results suggest that nintedanib reduces the rate of progression of ILDs measured by the decline in FVC in patients with PF-ILDs, regardless of the initial ILD diagnosis [18]. At the same time, additional analyses of the study showed that concomitant use of glucocorticoids at the initiation of nintedanib treatment or the addition of other immunomodulatory therapies during treatment did not adversely affect the benefits of nintedanib in reducing the rate of decline in FVC [81], and the benefits were consistent regardless of the progression criterion used in the identification of the PF-ILD [93] or baseline FVC [94].

Evidence quality: low

Strength of recommendation: strong

(voting results: strongly for—16 votes, conditionally for—10 votes, abstain from voting—2 votes, conditionally against—1 vote, strongly against—0 votes)

- Zu Empfehlung 3.2.4.:

Pirfenidone is the first approved treatment for IPF [95–97]. Given its multifactorial anti-fibrotic effect, a similar effect may also be expected in patients with other ILDs with the progressive fibrosis phenotype. We have the results of several randomized clinical trials. The RELIEF study enrolled patients with progressive pulmonary fibrosis in AI-ILD, NSIP, fHP and asbestos exposure [98]. Most patients received standard treatment with glucocorticoids alone or in combination with an immunosuppressant. The study was terminated early due to too slow enrollment of eligible patients. The analysis of available data showed that patients receiving pirfenidone had a significantly lower FVC decline than patients receiving a placebo (difference between the groups of 1.69%, $p = 0.042$). No significant differences in progression-free survival were demonstrated, while a higher proportion of patients on pirfenidone maintained stable functional parameters (FVC decline of less than 5% over 48 weeks). The beneficial effects of pirfenidone were also observed with regard to T_L ,co and distance in 6MWT [98]. The second phase (II), a multicenter, international, randomized, double-blind, placebo-controlled study, investigated the efficacy of pirfenidone in patients with unclassifiable ILDs with the progressive fibrosing phenotype [17]. The primary endpoint was a change in FVC after 24 weeks of treatment as assessed by daily home spirometry. It was not achieved due to technical difficulties, irregularities, and lack of consistency in performing this examination by patients at home. However, the evaluation of office spirometry (secondary endpoint) showed a smaller decline in FVC in pirfenidone-treated patients as compared with the placebo (17.8 mL vs. 113.0 mL/24 weeks). Fewer patients in the pirfenidone group experienced FVC declines greater than 5 and 10% over the study duration. No differences in progression-free survival or quality of life were observed. Although the aforementioned studies did not meet formal requirements, they indicate the efficacy of pirfenidone in inhibiting pulmonary fibrosis progression, as in the case of IPF. No new safety signals were observed—the adverse event profile was consistent with the one observed in the studies in IPF patients [17,98]. Pirfenidone is currently being studied in patients with SSc-ILD, rheumatoid-arthritis-associated interstitial lung disease (TRAIL-1), sarcoidosis with pulmonary fibrosis, fHP, and pneumosilicosis [99].

Evidence quality: very low

Strength of recommendation: not issued

(voting results: strongly for—1 vote, conditionally for—12 votes, abstain from voting—14 votes, conditionally against—2 votes, strongly against—0 votes)

- Zu Empfehlung 3.2.5.:

Currently, no studies are available that directly assess the efficacy of immunomodulatory treatment compared to anti-fibrotic therapy in patients with PF-ILDs. Treatment decisions in this group of patients are, therefore, difficult and should be supported by a discussion in a multidisciplinary team, considering close collaboration with a rheumatologist in the case of AI-ILD. Antifibrotic therapy as a first-choice therapy should be considered in patients with an IPF-like phenotype, i.e., patients with a UIP pattern in lung HRCT or histopathological examinations and presenting worsening respiratory symptoms, FVC decline $\geq 10\%$ within 12 months, and especially in those patients for whom immunosuppressive therapy would be associated with greater potential adverse effects [83,100]. The presence of the UIP pattern in patients with RA-associated ILD or fibrotic HP is associated with a worse prognosis than in the case of other patterns visible in HRCT and histology [100,101]. A comparison of the placebo groups from the INPULSIS and INBUILD studies showed that the FVC decline was similar between IPF and PF-ILD patients with a similar pattern of UIP in HRCT [3]. Immunosuppressive therapy in patients with IPF was associated with poorer survival compared with the placebo [102,103]. Some retrospective studies also suggested the deleterious effects of immunosuppressive therapy in fHP [89,90]. Patients with fibrosing NSIP have a poorer prognosis than patients with the cellular disease [104]. Immunomodulatory treatment (glucocorticoids, MMF, azathioprine, cyclophosphamide, rituximab) is the treatment of choice in NSIP patients according to the previous recommendations [104,105].

Antifibrotic agents were evaluated in randomized clinical trials in patients with PF-ILD and SSc-ILD, some of which included patients with fibrotic NSIP [16,23,37]. Studies with nintedanib have shown that it slowed the rate of decline in FVC by 57% in PF-ILD, with 19% being patients with NSIP, and by 44% in SSc-ILD, where NSIP was the predominant form of ILD [16,23]. Treatment with nintedanib, the only agent currently approved for the treatment of PF-ILD, should be considered in the case of fibrosis progression in patients with NSIP when immunosuppressive therapy is contraindicated.

Evidence quality: very low

Strength of recommendation: conditional

(voting results: strongly for—7 votes, conditionally for—12 votes, abstain from voting—6 votes, conditionally against—4 votes, strongly against—0 votes)

- Zu Empfehlung 3.2.6.:

Immunosuppressive therapy remains the basis for the management of patients with PF-ILDs—in particular, autoimmune diseases, such as rheumatoid arthritis or systemic sclerosis. Glucocorticosteroids and certain immunosuppressive agents, such as MMF and azathioprine, are also used in the treatment of HP, NSIP, or uILD [14,106]. Despite such treatments, approximately 18 to 32% of patients with ILD other than IPF are estimated to develop a progressive fibrosing phenotype [14]. The results of randomized clinical trials in recent years show a beneficial effect of anti-fibrotic drugs on slowing the rate of progression of PF-ILDs [16,23,98]. Combining immunosuppressive and anti-fibrotic therapy may be a beneficial therapeutic option, taking into account the potential for both therapies to influence different pathogenic pathways involved in the development and progression of PF-ILDs. The safety of a combination treatment with pirfenidone and MMF, as well as nintedanib and MMF, was established in clinical trials in patients with uILD and SSc-ILD [17,23]. The SENSICIS study enrolled patients with SSc-ILD taking MMF at a stable dose in the previous 6 months, methotrexate, or ≤ 10 mg prednisone, and ultimately, around half of the patients were treated with MMF. It was observed that in the placebo group, the decline in FVC was lower in patients receiving MMF, suggesting a potentially beneficial effect of MMF. In addition, patients treated with both nintedanib and MMF had the slowest rate of FVC decline, suggesting a potential role for combination therapy in SSc-ILD [23]. In the INBUILD trial, immunosuppressant use was not allowed at randomization and for the next 6 months, except for prednisone at a dose of ≤ 20 mg/day. Post-study analysis showed that the use of glucocorticoids at baseline or the initiation of immunomodulatory treatment during the study had no impact on the beneficial effects of nintedanib in patients with PF-ILDs [81]. An SLS-III trial evaluating the efficacy and safety of the combination therapy with pirfenidone and MMF versus MMF alone in patients with SSc-ILD is ongoing [99].

Evidence quality: very low

Strength of recommendation: conditional

(voting results: strongly for—6 vote, conditionally for—17 votes, abstain from voting—5 votes, conditionally against—1 vote, strongly against—0 votes)

- Zu Empfehlung 3.2.7.:

The results of the INBUILD study showed that anti-fibrotic therapy with nintedanib slowed the rate of FVC loss in a population of patients who developed progressive fibrosis (PF-ILD) in interstitial diseases other than IPF (non-IPF ILD) [16]. Moreover, an additional post hoc analysis of the study's results in the overall patient population that evaluated the predicted categorical absolute changes in FVC percentage (FVC%) over a 52-week study period showed that the percentage of patients experiencing clinically meaningful declines in FVC% (FVC decline $\geq 5\%$) was lower in the nintedanib group compared with that in the placebo group [107,108]. Currently, there are no data on the efficacy of nintedanib in patients with PF-ILDs beyond 52 weeks or data indicating the benefit of continuing antifibrotic treatment in patients with PF-ILDs who experience disease progression during such treatments. Data on the prognostic significance of FVC decline in the non-IPF ILD population are scarce. At the same time, studies in the IPF population have shown that FVC decline is a weak predictor of future FVC decline despite its association with mortality [109–111]. Published analyses of pooled data from registration trials for anti-fibrotic agents in IPF provided evidence that continued pirfenidone therapy benefited patients with IPF who had significant on-treatment disease progression (defined as a decline in FVC of $\geq 10\%$ over 6 months of treatment), with a risk reduction with respect to further FVC decline or death [110]. A similar analysis of pooled data from the INPULSIS I and II studies suggested the benefit of continued treatment with nintedanib in patients with IPF despite disease progression [111].

Evidence quality: very low

Strength of recommendation: not issued

(voting results: strongly for—4 votes, conditionally for—6 votes, abstain from voting—9 votes, conditionally against—8 votes, strongly against—2 votes)

Referenzen aus Leitlinien

3. Brown, K.K.; Martinez, F.J.; Walsh, S.L.; Thannickal, V.J.; Prasse, A.; Schlenker-Herceg, R.; Goeldner, R.-G.; Clerisme-Beaty, E.; Tetzlaff, K.; Cottin, V.; et al. The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Eur. Respir. J.* **2020**, *55*, 2000085.
4. George, P.M.; Spagnolo, P.; Kreuter, M.; Altinisik, G.; Bonifazi, M.; Martinez, F.J.; Molyneaux, P.L.; A Renzoni, E.; Richeldi, L.; Tomassetti, S.; et al. Progressive fibrosing interstitial lung disease: Clinical uncertainties, consensus recommendations, and research priorities. *Lancet Respir. Med.* **2020**, *8*, 925–934.
14. Wijsenbeek, M.; Kreuter, M.; Olson, A.; Fischer, A.; Bendstrup, E.; Wells, C.D.; Denton, C.P.; Mounir, B.; Zouad-Lejour, L.; Quaresma, M.; et al. Progressive fibrosing interstitial lung diseases: Current practice in diagnosis and management. *Curr. Med. Res. Opin.* **2019**, *35*, 2015–2024. [CrossRef]
16. Flaherty, K.R.; Wells, A.U.; Cottin, V.; Devaraj, A.; Walsh, S.L.; Inoue, Y.; Richeldi, L.; Kolb, M.; Tetzlaff, K.; Stowasser, S.; et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *N. Engl. J. Med.* **2019**, *381*, 1718–1727.
17. Maher, T.M.; Corte, T.J.; Fischer, A.; Kreuter, M.; Lederer, D.J.; Molina-Molina, M.; Axmann, J.; Kirchgassler, K.-U.; Samara, K.; Gilberg, F.; et al. Pirfenidone in patients with unclassifiable progressive fibrosing interstitial lung disease: A double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir. Med.* **2020**, *8*, 147–157.
18. Wells, A.U.; Flaherty, K.R.; Brown, K.K.; Inoue, Y.; Devaraj, A.; Richeldi, L.; Moua, T.; Crestani, B.; Wuyts, W.A.; Stowasser, S.; et al. Nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases—subgroup analyses by interstitial lung disease diagnosis in the INBUILD trial: A randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *Lancet Respir. Med.* **2020**, *8*, 453–460.
23. Distler, O.; Highland, K.B.; Gahlemann, M.; Azuma, A.; Fischer, A.; Mayes, M.D.; Raghu, G.; Sauter, W.; Girard, M.; Alves, M.; et al. Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *N. Engl. J. Med.* **2019**, *380*, 2518–2528.
34. Pérez, E.R.F.; Swigris, J.J.; Forssén, A.V.; Tourin, O.; Solomon, J.J.; Huie, T.J.; Olson, A.L.; Brown, K.K. Identifying an Inciting Antigen Is Associated with Improved Survival in Patients with Chronic Hypersensitivity Pneumonitis. *Chest* **2013**, *144*, 1644–1651.
37. Kolb, M.; Richeldi, L.; Behr, J.; Maher, T.M.; Tang, W.; Stowasser, S.; Hallmann, C.; du Bois, R.M. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and preserved lung volume. *Thorax* **2016**, *72*, 340–346.
81. Cottin, V.; Richeldi, L.; Rosas, I.; Otaola, M.; Song, J.W.; Tomassetti, S.; Wijsenbeek, M.; Schmitz, M.; Coeck, C.; Stowasser, S.; et al. Nintedanib and immunomodulatory therapies in progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Respir. Res.* **2021**, *22*, 1–9.
83. Wong, A.W.; Ryerson, C.J.; Guler, S.A. Progression of fibrosing interstitial lung disease. *Respir. Res.* **2020**, *21*, 32.
84. Collins, B.F.; Luppi, F. Diagnosis and Management of Fibrotic Interstitial Lung Diseases. *Clin. Chest Med.* **2021**, *42*, 321–335.
85. Tashkin, D.P.; Elashoff, R.; Clements, P.J.; Goldin, J.; Roth, M.D.; Furst, D.E.; Arriola, E.; Silver, R.; Strange, C.; Bolster, M.; et al. Cyclophosphamide versus Placebo in Scleroderma Lung Disease. *N. Engl. J. Med.* **2006**, *354*, 2655–2666.
86. Tashkin, D.P.; Roth, M.D.; Clements, P.J.; Furst, D.E.; Khanna, D.; Kleerup, E.C.; Goldin, J.; Arriola, E.; Volkmann, E.R.; Kafaja, S.; et al. Mycophenolate Mofetil versus Oral Cyclophosphamide in Scleroderma-related Interstitial Lung Disease: Scleroderma Lung Study II (SLS-II), a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet Respir. Med.* **2016**, *4*, 708–719.
87. Kreuter, M.; Müller-Ladner, U.; Costabel, U.; Jonigk, D.; Heußel, C.P. The diagnosis and treatment of pulmonary fibrosis. *Dtsch. Arztebl. Int.* **2021**, *118*, 152–162.
88. Morisset, J.; Johansson, K.A.; Vittinghoff, E.; Aravena, C.; Elicker, B.M.; Jones, K.D.; Fell, C.D.; Manganas, H.; Dubé, B.-P.; Wolters, P.J.; et al. Use of Mycophenolate Mofetil or Azathioprine for the Management of Chronic Hypersensitivity Pneumonitis. *Chest* **2017**, *151*, 619–625.

89. De Sadeleer, L.J.; Hermans, F.; De Dycker, E.; Yserbyt, J.; Verschakelen, J.A.; Verbeken, E.K.; Verleden, G.M.; Wuyts, W.A. Effects of Corticosteroid Treatment and Antigen Avoidance in a Large Hypersensitivity Pneumonitis Cohort: A Single-Centre Cohort Study. *J. Clin. Med.* **2018**, *8*, 14.
90. Adegunsoye, A.; Oldham, J.M.; Pérez, E.F.; Hamblin, M.; Patel, N.; Tener, M.; Bhanot, D.; Robinson, L.; Bullick, S.; Chen, L.; et al. Outcomes of immunosuppressive therapy in chronic hypersensitivity pneumonitis. *ERJ Open Res.* **2017**, *3*, 2017.
91. Wijsenbeek, M.; Cottin, V. Spectrum of Fibrotic Lung Diseases. *N. Engl. J. Med.* **2020**, *383*, 958–968.
92. Selman, M.; Pardo, A. From pulmonary fibrosis to progressive pulmonary fibrosis: A lethal pathobiological jump. *Am. J. Physiol. Cell. Mol. Physiol.* **2021**, *321*, L600–L607.
93. Maher, T.M.; Brown, K.K.; Kreuter, M.; Devaraj, A.; Walsh, S.L.F.; Lancaster, L.H.; Belloli, E.A.; Padilla, M.; Behr, J.; Goeldner, R.-G.; et al. Effects of nintedanib by inclusion criteria for progression of interstitial lung disease. *Eur. Respir. J.* **2021**, *59*, 2004587.
94. Valenzuela, C.; Maher, T.M.; Bonella, F.; Pesci, A.; Jouneau, S.; Patel, N.M.; Pérez, E.R.F.; Goeldner, R.-G.; Stowasser, S.; Schlenker-Herceg, R.; et al. Effects of nintedanib in patients with progressive fibrosing ILDs and differing baseline FVC: Further analyses of the INBUILD trial. *Eur. Respir. J.* **2020**, *56*, 4577.
95. Azuma, A.; Nukiwa, T.; Tsuboi, E.; Suga, M.; Abe, S.; Nakata, K.; Taguchi, Y.; Nagai, S.; Itoh, H.; Ohi, M.; et al. Double-blind, Placebo-controlled Trial of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2005**, *171*, 1040–1047.
96. King, T.E., Jr.; Bradford, W.Z.; Castro-Bernardini, S.; Fagan, E.A.; Glaspole, I.; Glassberg, M.K.; Gorina, E.; Hopkins, P.M.; Kardatzke, D.; Lancaster, L.; et al. A Phase 3 Trial of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N. Engl. J. Med.* **2014**, *370*, 2083–2092.
97. Noble, P.W.; Albera, C.; Bradford, W.Z.; Costabel, U.; Glassberg, M.K.; Kardatzke, D.; King, T.E., Jr.; Lancaster, L.; Sahn, S.A.; Swarcberg, J.; et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): Two randomised trials. *Lancet* **2011**, *377*, 1760–1769.
98. Behr, J.; Prasse, A.; Kreuter, M.; Johow, J.; Rabe, K.F.; Bonella, F.; Bonnet, R.; Grohe, C.; Held, M.; Wilkens, H.; et al. Pirfenidone in patients with progressive fibrotic interstitial lung diseases other than idiopathic pulmonary fibrosis (RELIEF): A double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir. Med.* **2021**, *9*, 476–486.
99. U.S. National Library of Medicine. Clinical Trials.gov. Available online: <https://www.clinicaltrials.gov/> (accessed on 7 March 2020).
100. Gibson, C.D.; Kugler, M.C.; Deshwal, H.; Munger, J.; Condos, R. Advances in Targeted Therapy for Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease. *Lung* **2020**, *198*, 597–608.
101. Wang, P.; Jones, K.D.; Urisman, A.; Elicker, B.M.; Urbania, T.; Johannson, K.A.; Assayag, D.; Lee, J.; Wolters, P.J.; Collard, H.R.; et al. Pathologic Findings and Prognosis in a Large Prospective Cohort of Chronic Hypersensitivity Pneumonitis. *Chest* **2017**, *152*, 502–509.
102. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network; Raghu, G.; Anstrom, K.J.; King, T.E.; Lasky, J.A.; Martinez, F.J. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* **2012**, *366*, 1968–1977.
103. Newton, C.A.; Zhang, D.; Oldham, J.M.; Kozlitina, J.; Ma, S.F.; Martinez, F.J.; Raghu, G.; Noth, I.; Garcia, C.K. Telomere Length and Use of Immuno-suppressive Medications in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2019**, *200*, 336–347.
104. Teoh, A.K.Y.; Corte, T.J. Nonspecific Interstitial Pneumonia. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* **2020**, *41*, 184–201.
105. Lee, J.; Kim, Y.H.; Kang, J.Y.; Jegal, Y.; Park, S.Y.; Korean Interstitial Lung Diseases Study Group. Korean Guidelines for Diagnosis and Management of Interstitial Lung Diseases: Part 3. Idiopathic Nonspecific Interstitial Pneumonia. *Tuberc. Respir. Dis.* **2019**, *82*, 277–284.
106. Salisbury, M.L.; Myers, J.L.; Belloli, E.A.; Kazerooni, E.A.; Martinez, F.J.; Flaherty, K.R. Diagnosis and Treatment of Fibrotic Hypersensitivity Pneumonia. Where We Stand and Where We Need to Go. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2017**, *196*, 690–699.
107. Goos, T.; De Sadeleer, L.; Yserbyt, J.; Verleden, G.; Vermant, M.; Verleden, S.; Wuyts, W. Progression in the Management of Non-Idiopathic Pulmonary Fibrosis Interstitial Lung Diseases, Where Are We Now and Where We Would Like to Be. *J. Clin. Med.* **2021**, *10*, 1330.

108. Maher, T.; Cerri, S.; Hallowell, R.; Koschel, D.; Pope, J.; Tolle, L.; Mueller, H.; Rohr, K.; Inoue, Y. Effect of Nintedanib on Categorical Changes in FVC in Patients with Progressive Fibrosing ILDs: Further Analyses of the INBUILD Trial. *Arthritis Rheumatol.* **2021**, 73 (Suppl. 10). Available online: <https://acrabstracts.org/abstract/effect-of-nintedanib-on-categorical-changes-in-fvc-in-patients-with-progressive-fibrosing-ilds-further-analyses-of-the-inbuild-trial/> (accessed on 19 December 2021).
109. Ley, B.; Bradford, W.Z.; Vittinghoff, E.; Weycker, D.; du Bois, R.M.; Collard, H.R. Predictors of Mortality Poorly Predict Common Measures of Disease Progression in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2016**, 194, 711–718.
110. Nathan, S.D.; Albera, C.; Bradford, W.Z.; Costabel, U.; du Bois, R.M.; Fagan, E.A.; Fishman, R.S.; Glaspole, I.; Glassberg, M.K.; Glasscock, K.F.; et al. Effect of continued treatment with pirfenidone following clinically meaningful declines in forced vital capacity: Analysis of data from three phase 3 trials in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax* **2016**, 71, 429–435.
111. Richeldi, L.; Crestani, B.; Azuma, A.; Kolb, M.; Selman, M.; Stansen, W.; Quaresma, M.; Stowasser, S.; Cottin, V. Outcomes following decline in forced vital capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: Results from the INPULSIS and INPULSIS-ON trials of nintedanib. *Respir. Med.* **2019**, 156, 20–25.

Lee AS et al., 2021 [1].

Consensus Guidelines for Evaluation and Management of Pulmonary Disease in Sjogren's

Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz, hinsichtlich der Fragestellung zur Therapie von progressiven fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen bei 6-17-Jährigen, wird die LL ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: trifft teilweise zu (keine PatV.);
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: trifft teilweise zu (keine Angaben zu Interessenskonflikten, sondern nur zur Finanzierung);
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: trifft teilweise zu (nur MEDLINE/PubMed genannt);
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: trifft zu;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt: trifft teilweise zu (keine Angaben zur externen Begutachtung);
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: trifft nicht zu.

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE/PubMed
- between January 1, 1990, and February 1, 2020

LoE/GoR

Rating for Total Body of Evidence	Definition
High	High confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect (e.g., balance of benefits versus harms) and further research is very unlikely to change either the magnitude or direction of this net effect.
Intermediate	Intermediate confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect. Further research is unlikely to alter the direction of the net effect, however it might alter the magnitude of the net effect.
Low	Low confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect. Further research may change the magnitude and/or direction of this net effect.
Insufficient	Evidence is insufficient to discern the true magnitude and direction of the net effect. Further research may better inform the topic. Reliance on consensus opinion of experts may be reasonable to provide guidance on the topic until better evidence is available.

Rating for Strength of Recommendation	Definition
Strong	There is high confidence that the recommendation reflects best practice. This is based on: a) strong evidence for a true net effect (e.g., benefits exceed harms); b) consistent results, with no or minor exceptions; c) minor or no concerns about study quality; and/or d) the extent of panelists' agreement. Other compelling considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a strong recommendation.
Moderate	There is moderate confidence that the recommendation reflects best practice. This is based on: a) good evidence for a true net effect (e.g., benefits exceed harms); b) consistent results, with minor and/or few exceptions; c) minor and/or few concerns about study quality; and/or d) the extent of panelists' agreement. Other compelling considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a moderate recommendation.
Weak	There is some confidence that the recommendation offers the best current guidance for practice. This is based on: a) limited evidence for a true net effect (e.g., benefits exceed harms); b) consistent results, but with important exceptions; c) concerns about study quality; and/or d) the extent of panelists' agreement. Other considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a weak recommendation.

Sonstige methodische Hinweise

- Die vorliegende Leitlinie ist konsensbasiert und demnach lediglich ergänzend dargestellt.
- Der Hintergrundtext (und die dort enthaltenen Referenzen) wurde aufgrund fehlender Relevanz (keine Infos zu Therapieoptionen) nicht extrahiert.

Empfehlungen

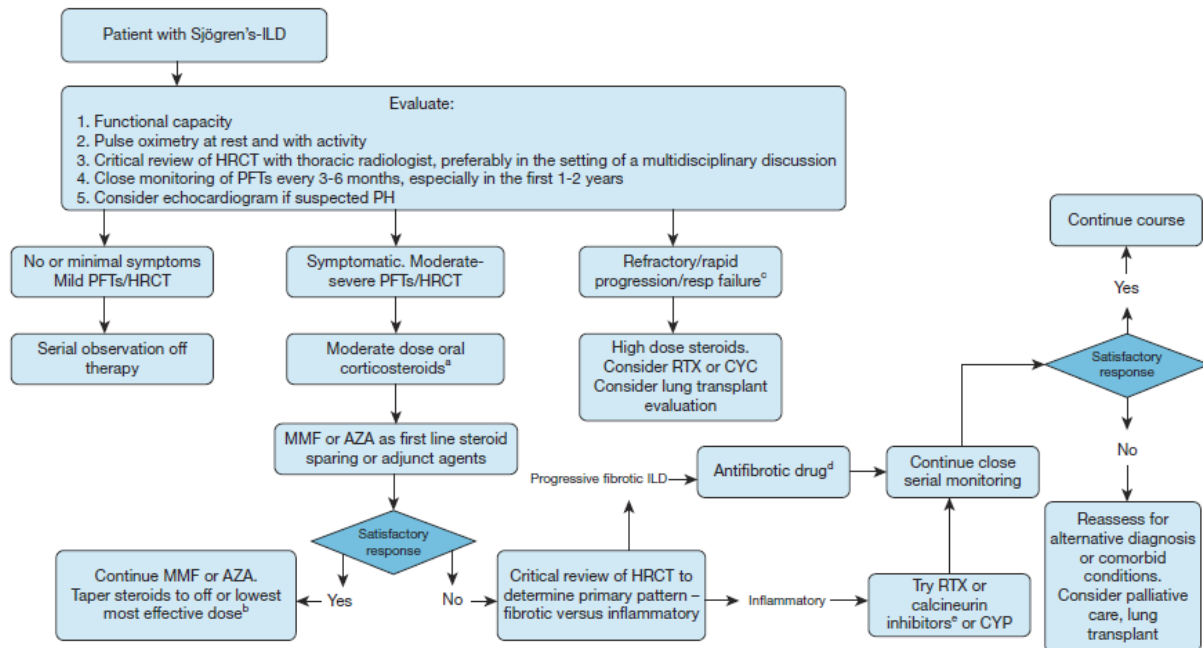


Figure 1: Evaluation and management of patients with Sjögren's who exhibit symptoms and/or physical examination signs of interstitial lung disease. Details regarding PFTs and HRCT examinations are given in Figure 1. ^aThe dose and duration of corticosteroids in Sjögren's-ILD is not standardized. The panel proposes a dose not to exceed 60 mg daily of prednisone with a slow taper over weeks-months. In rapidly progressive ILD, or acute respiratory failure, consider pulse dose IV corticosteroids or high-dose oral corticosteroids up to 60 mg daily of prednisone. ^bIn patients who are not able to successfully taper off corticosteroids, or experience unfavorable adverse effects, or in patients where the length of corticosteroid therapy is predicted to be long-term, steroid-sparing agents should be initiated as maintenance therapy. ^cCondition rapidly deteriorates and requires hospitalization. ^dNintedanib is approved by the US Food and Drug Administration for progressive fibrotic lung disease phenotype. ^eCalcineurin inhibitors can be considered in patients who are intolerant to the initial maintenance therapy; no evidence to support the superiority in patients who fail the first-line therapy. AZA = azathioprine; CYP = cyclophosphamide; HRCT = high-resolution CT; ILD = interstitial lung disease; MMF = mycophenolate mofetil; PFTs = pulmonary function tests; PH = pulmonary hypertension; RTX = rituximab.

Recommendations: ILD—nonpharmacological and other management

Recommendation	Strength of Evidence	Strength of Recommendation
1. Vaccination: All Sjögren's patients must be immunized against influenza and pneumococcal infection (Pneumovax and Pneumovax) in accordance with Centers for Disease Control and Prevention guidelines.	HIGH	STRONG
2. Pneumothorax and cystic lung disease: Because a Sjögren's patient with cystic lung disease might have an increased risk of pneumothorax, patients and caregivers/family must be educated about signs and symptoms of pneumothorax and instructed to seek immediate medical attention if they experience signs or symptoms.	INTERMEDIATE	STRONG
3. Pulmonary rehabilitation and ILD: In a symptomatic Sjögren's patient with ILD and impaired pulmonary function, referral for pulmonary rehabilitation is recommended.	INTERMEDIATE	STRONG
4. Oxygen and ILD: In a Sjögren's patient with suspected ILD and clinically significant resting hypoxemia (defined by resting oxygen saturation < 88%, P_{aO_2} < 55 mm Hg or < 60 mm Hg with complication of chronic hypoxemia such as cor pulmonale), long-term oxygen therapy is recommended.	INTERMEDIATE	STRONG
5A. Air travel and ILD: In a Sjögren's-ILD patient considering air travel, the need for supplemental oxygen should be evaluated by a physician.	INTERMEDIATE	MODERATE
5B. Air travel and ILD: In a Sjögren's patient with ILD, discouraging air travel is not recommended unless the patient develops signs and symptoms of pneumothorax or new onset/unexplained chest pain or dyspnea prior to boarding.	INTERMEDIATE	STRONG
6. Lung transplant and ILD: In a Sjögren's patient with ILD whose condition is advanced with resting hypoxia or whose lung function is rapidly deteriorating, lung transplant evaluation is recommended.	INTERMEDIATE	STRONG

Recommendations: ILD—pharmacological interventions

Recommendation	Strength of Evidence	Strength of Recommendation
1A. Symptomatic/moderate-severe ILD—systemic corticosteroids: In Sjögren's patients with symptomatic ILD with moderate to severe impairment on lung function, imaging, or in gas-exchange and especially in organizing pneumonia, systemic steroids should be considered as a first-line treatment at a dosage based on the clinical context and disease severity, with standard dosage being 0.5-1.0 mg/kg.	INTERMEDIATE	MODERATE
1B. Cautions for systemic corticosteroids: In a Sjögren's patient with ILD or a related disorder, providers must be aware of the following risks/potential harms: Potential short-term side effects ^a : • Glucose intolerance • Avascular necrosis • Mineralocorticoid effect, leading to potential fluid retention and/or hypertension • Myopathy • Psychological, including hyperactivity, insomnia, psychosis • Pancreatitis • Hypertension • Truncal obesity • Acne • Hematopoietic, including leukocytosis • Ecchymosis • Acanthosis nigricans Potential long-term side effects: • Osteoporosis • Diabetes • Adrenal insufficiency • GI symptoms, including peptic ulcer, hepatic steatosis • Ophthalmological, including glaucoma, cataract • Hyperlipidemia • Congenital malformation in utero exposure (very rare) • Growth suppression (only in pediatrics)	HIGH	STRONG
2A. Symptomatic/moderate-severe ILD—MMF or azathioprine: In a Sjögren's patient with symptomatic ILD with moderate to severe impairment as determined by lung function testing, imaging, or gas-exchange, MMF or azathioprine should be considered when long-term steroid use is contemplated and steroid-sparing immunosuppressive therapy is required.	INTERMEDIATE	MODERATE
2B. Cautions for azathioprine: In a Sjögren's patient with ILD or related disorder and considering use of azathioprine, patients and health-care providers must be aware of potential risks for drug-induced pneumonitis, GI upset, hepatotoxicity, bone marrow suppression, rash, and hypersensitivity syndrome. Testing for thiopurine methyltransferase activity or genotype before initiating azathioprine is recommended to reduce the risk of severe, life-threatening leukopenia due to complete lack of thiopurine methyltransferase activity. ^a	HIGH	STRONG
2C. Cautions for MMF: In a Sjögren's patient with ILD or related disorder and considering use of MMF, patients and health-care providers must be aware of potential side effects, including nausea, diarrhea, hepatotoxicity, and bone marrow suppression. ^a	HIGH	STRONG
3. Symptomatic/moderate-severe ILD—maintenance therapies: Following initial treatment for Sjögren's patients with ILD who are symptomatic and in whom PFTs or HRCT demonstrated moderate-severe impairment, first-line maintenance drugs should be either MMF or azathioprine.	LOW	MODERATE
4A. Symptomatic/ moderate-severe ILD—second-line therapies: If initial treatment with MMF or azathioprine is insufficient or not tolerated in Sjögren's patients with ILD who are symptomatic and in whom PFTs or HRCT demonstrated moderate-severe impairment, subsequent second-line maintenance drugs may include rituximab and calcineurin inhibitors, cyclosporine, or tacrolimus.	LOW	WEAK



4B. Cautions for rituximab: In a Sjögren's patient with ILD considering use of rituximab, patients and health-care providers must be aware of the following potential risks/harms, although rare ^a : • Pneumonitis • Worsening of ILD • Infusion reactions • Tumor lysis syndrome in those with NHL • Bacterial, viral, or fungal infections including: • Hepatitis B reactivation with possible fulminant hepatitis • Progressive multifocal leukoencephalopathy • Hypogammaglobulinemia • Cytopenias • Severe mucocutaneous reactions • Bowel obstruction and perforation • Cardiac arrhythmias and angina • In pregnancy and nursing, risk vs benefit must be carefully considered • Avoid live vaccines with rituximab	HIGH	STRONG
5. Symptomatic/moderate-severe Sjögren's-ILD—antifibrotic drugs ^b : The use of antifibrotic therapy such as nintedanib should be tried as a second-line maintenance therapy either alone or in combination with immunomodulatory agents in Sjögren's patients with progressive fibrotic ILD who are symptomatic and in whom PFTs or HRCT demonstrated moderate-severe impairment.	LOW	MODERATE
6. Rapidly progressive or exacerbating ILD—IV steroids: In Sjögren's patients with ILD who are rapidly progressive or present with acute respiratory failure, a trial of high-dose corticosteroids (such as IV methylprednisolone) is recommended. Alternative etiologies, such as infections or lymphoproliferative disorders, must be considered.	INTERMEDIATE	STRONG
7A. Symptomatic/refractory, rapidly progressive, or exacerbating ILD—cyclophosphamide: In a Sjögren's patient with ILD who has acute or subacute hypoxic respiratory failure requiring hospitalization, despite initial therapies, rituximab or cyclophosphamide should be considered in addition to high-dose corticosteroids.	LOW	MODERATE
7B. Cautions for cyclophosphamide: In Sjögren's with ILD when cyclophosphamide is considered, the significant risks must be assessed ^a and <i>Pneumocystis jirovecii</i> prophylaxis provided. Risk of bladder cancer can be greatly reduced with IV vs oral route.	INTERMEDIATE	STRONG
8. Drug-induced lung disease: Clinicians and patients must be aware of pulmonary complications associated with medications used in Sjögren's and related CTDs, particularly when patients are progressive or refractory to therapies. Complications may include infections, malignancies, bronchospasm, and drug-induced ILD, and may require bronchoscopy, biopsy, and/or withdrawal of the medication. In addition to medication withdrawal, corticosteroids may be used if significant symptoms and respiratory impairment are present. While the risk is low for most agents (approximately 1%), health-care providers should keep in mind that medications used to treat Sjögren's have been associated with drug-induced ILD, including: • TNF-alpha inhibitors • Sulfasalazine • Cyclophosphamide • Rituximab • Leflunomide • Methotrexate • Sulfonamides	INTERMEDIATE	STRONG

CTDs = connective tissue diseases; HRCT = high-resolution CT; ILD = interstitial lung diseases; MMF = mycophenolate mofetil; NHL = non-Hodgkin lymphoma; PFTs = pulmonary function tests; TNF = tumor necrosis factor.

^aRefer to the US Food and Drug Administration label for additional information.

^bThe antifibrotic, nintedanib, was US Food and Drug Administration-approved for progressive fibrotic ILD just as these recommendations went to consensus. This factor, in addition to the authors' awareness of minimal experience with antifibrotics in autoimmune disease, precluded inclusion of a Recommendation listing cautions for antifibrotics. Please consult the Physicians' Desk Reference for potential risks and side effects.

Maintenance Therapies for ILD in Sjögren's

Drug	Mechanism of action	Common side effects	Level of recommendation
Mycophenolate	Antimetabolite, inhibition of DNA synthesis	Nausea, diarrhea, hepatotoxicity, bone marrow suppression. Pregnancy risk category D	First line therapy for symptomatic ILD with moderate to severe impairment. Moderate strength of recommendation
Azathioprine	Antimetabolite, inhibition of DNA synthesis	Nausea, diarrhea, hepatotoxicity, bone marrow suppression, rash, hypersensitivity syndrome. Pregnancy risk category D	First line therapy for symptomatic ILD with moderate to severe impairment. Moderate strength of recommendation
Cyclosporin	Calcineurin inhibitor T cell target agent	Nephrotoxicity, neurotoxicity, hypertension, hyperglycemia, hirsutism, gingival hyperplasia. Pregnancy risk category C	Second line therapy for symptomatic ILD with moderate to severe impairment. Weak strength of recommendation
Tacrolimus	Calcineurin inhibitor T cell target agent	Nephrotoxicity, neurotoxicity, hypertension, hyperglycemia, alopecia. Pregnancy risk category C	Second line therapy for symptomatic ILD with moderate to severe impairment. Weak strength of recommendation
Cyclophosphamide	Cytotoxic alkylating agent	Infection, bone marrow suppression, gonadal toxicity, bladder toxicity, malignancy risk. Pregnancy risk category D	First line therapy for symptomatic ILD with refractory, rapidly progressive or exacerbating condition requiring hospitalization.
Rituximab	Anti CD20 monoclonal antibody B cell target agent	Infusion reaction, cytopenias, infection, hypogammaglobulinemia, hepatitis B reactivation, progressive multifocal leukoencephalopathy. Pregnancy risk category C	Moderate strength of recommendation First line therapy for symptomatic ILD with refractory, rapidly progressive or exacerbating condition requiring hospitalization. Moderate strength of recommendation Second line therapy for symptomatic ILD with moderate to severe impairment. Weak strength of recommendation
Nintedanib	Tyrosine kinase inhibitor	Nausea, vomiting, diarrhea, weight loss, hepatotoxicity. Pregnancy risk category D	Second line therapy for symptomatic ILD with moderate to severe impairment with progressive fibrotic lung disease phenotype. Moderate strength of recommendation

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 12 of 12, December 2024) am 23.12.2024

#	Suchschritt
1	[mh "Lung Diseases, Interstitial"]
2	(interstitial NEAR/3 (lung OR pneumon* OR pulmon*)):ti,ab,kw
3	(diffuse NEAR/3 parenchym*):ti,ab,kw
4	((extrinsic AND allergic AND alveolit*) OR (hypersensitiv* NEAR/3 pneumonit*)):ti,ab,kw
5	((bird* OR pigeon* OR budgerigar* OR farmer* OR avian*) NEAR/3 lung):ti,ab,kw
6	((goodpasture* NEAR/3 (syndrom* OR disease*)) OR (lung NEAR/3 purpura)):ti,ab,kw
7	(pneumoconios* OR bagassos* OR anthracos* OR asbestos* OR beryllios* OR byssinos* OR (caplan NEXT syndrome) OR sideros* OR silicos*):ti,ab,kw
8	(radiation NEAR/3 (pneumon* OR fibros*)):ti,ab,kw
9	((sarcoidos* OR fibros*) NEAR/3 (pulmon* OR lung*)):ti,ab,kw
10	{OR #1-#9}
11	[mh "scleroderma, Systemic"]
12	(systemic NEXT (scleroderma* OR scleros*)):ti,ab,kw
13	[mh Dermatomyositis]
14	(dermatomyosit* OR polymyosit*):ti,ab,kw
15	[mh "Arthritis, Rheumatoid"]
16	(rheumatoid NEAR/3 arthrit*):ti,ab,kw
17	[mh "Lupus Erythematosus, Systemic"]
18	(lupus NEAR/3 erythematos*):ti,ab,kw
19	{OR #11-#18}
20	(lung OR pulmon* OR pneumon*):ti,ab,kw AND #19
21	{OR #10, #20}
22	#21 with Cochrane Library publication date from Dec 2019 to present

Leitlinien und systematische Reviews in PubMed am 23.12.2024

verwendeter Suchfilter für Leitlinien ohne Änderung:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

verwendeter Suchfilter für systematische Reviews ohne Änderung:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 14.02.2023.

#	Suchschritt
	Leitlinien
1	Lung Diseases, Interstitial[mh]
2	interstitial[tiab] AND (lung[tiab] OR pneumon*[tiab] OR pulmon*[tiab])
3	diffuse[tiab] AND parenchym*[tiab] AND lung[tiab]
4	(extrinsic[tiab] AND allergic[tiab] AND alveolit*[tiab]) OR (hypersensitiv*[tiab] AND pneumonit*[tiab])
5	(bird*[tiab] OR pigeon*[tiab] OR budgerigar*[tiab] OR farmer*[tiab] OR avian*[tiab]) AND lung[tiab]
6	(goodpasture*[tiab] AND (syndrom*[tiab] OR disease*)) OR (lung[tiab] AND purpura[tiab])
7	pneumoconios*[tiab] OR bagassos*[tiab] OR anthracos*[tiab] OR asbestos*[tiab] OR beryllios*[tiab] OR byssinos*[tiab] OR "caplan syndrome"[tiab] OR sideros*[tiab] OR silicos*[tiab]
8	radiation[tiab] AND (pneumon*[tiab] OR fibros*[tiab])
9	(sarcoidos*[tiab] OR fibros*[tiab]) AND (pulmon*[tiab] OR lung*[tiab])
10	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9
11	Scleroderma, Systemic[mh]
12	systemic scleroderma*[tiab] OR systemic scleros*[tiab]
13	Dermatomyositis[mh]
14	dermatomyosit*[tiab] OR polymyosit*[tiab]
15	Arthritis, Rheumatoid[mh]
16	rheumatoid[tiab] AND arthrit*[tiab]
17	Lupus Erythematosus, Systemic[mh]
18	lupus[tiab] AND erythematos*[tiab]
19	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18
20	lung[tiab] OR pulmon*[tiab] OR pneumon*[tiab]
21	#19 AND #20
22	#10 OR #21
23	(#22) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[ti] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])

#	Suchschritt
24	((((#23) AND ("2019/12/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MesH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp]))) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])
	systematische Reviews
25	(#10) AND (systematic review[ptyp] OR meta-analysis[ptyp] OR network meta-analysis[mh] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR ((evidence-based medicine[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND review[pt]) OR (((("evidence based" [tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR technical report[ptyp] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
26	((((#25) AND ("2019/12/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))) NOT ("retracted publication"[Publication Type] OR "retraction of publication"[Publication Type] OR "preprint"[Publication Type])
	systematische Reviews ohne Leitlinien
27	(#26) NOT (#24)

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 02.01.2025

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Lee AS, Scofield RH, Hammitt KM, Gupta N, Thomas DE, Moua T, et al.** Consensus guidelines for evaluation and management of pulmonary disease in sjogren's. Chest 2021;159(2):683-698.
 2. **Narvaez J, Diaz Del Campo Fontecha P, Brito Garcia N, Bonilla G, Aburto M, Castellvi I, et al.** SER-SEPAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease. Part 2: treatment. Reumatol Clin (Engl Ed) 2022;18(9):501-512.
 3. **Piotrowski WJ, Martusewicz-Boros MM, Bialas AJ, Barczyk A, Batko B, Blasinska K, et al.** Guidelines of the Polish Respiratory Society on the diagnosis and treatment of progressive fibrosing interstitial lung diseases other than idiopathic pulmonary fibrosis. Adv Respir Med 2022;90(5):425-450.
-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. Syst Rev 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. J Clin Epidemiol 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2024-B-321-z

Verfasser	
Name der Institution	1) Gesellschaft für pädiatrische Pneumologie 2) Gesellschaft für Kinderreumatologie
Datum der Erstellung	28. Januar 2025

Indikation
...indicated in children and adolescents from 6 to 17 years old for the treatment of clinically significant, progressive fibrosing interstitial lung disease (ILDs). Inoffizielle Übersetzung: „...angezeigt bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren zur Behandlung von klinisch relevanten, fortschreitenden fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen (ILD).“
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus? (Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)
Der Behandlungsstandard der klinisch relevanten, fortschreitenden fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankung (ILD) bei Kindern- und Jugendlichen von 6 bis 17 Jahren Die Lungenfibrose ist ein einheitliches Reaktionsmuster der Lunge bei einer Vielzahl von Erkrankungen. Eine kürzlich erstellte Übersicht hat mehr als 40 Erkrankungen und Erkrankungsgruppen aus dem europäischen und US-amerikanischen Kinderlungenregistern identifiziert, bei denen Lungenfibrosen vermerkt wurden (1). Dies umfasst Erkrankungen wie Surfactantprotein C Dysfunktion, ABCA3 Defizienz, die nicht-spezifische interstitielle Pneumonitis, das Hermansky-Pudlak Syndrom, Aminoacyl t-RNA-Synthetasen-assoziierte Erkrankungen, die juvenile systemische Sklerose, andere collagenvaskuläre Erkrankungen einschließlich der juvenilen Dermatomyositis, die Sarkoidose, chronische Lungenerkrankungen nach Knochenmarktransplantation, COPA Defizienz, TBX4- oder NKX2.1-assoziierte Erkrankungen, Bestrahlungs-, Medikamenten- und toxisch-induzierte Lungenschäden und die chronische exogen allergische Alveolitis. Alle vorliegenden Empfehlungen für Kinder und Jugendliche sind extrem begrenzt durch das Fehlen geeigneter randomisierter kontrollierter klinischer Studien und beruhen auf Expertenmeinung, der Übertragung von Erfahrungen bei erwachsenen auf Kinder und kleinen Fallserien oder Einzelfallberichten (2). Unterstützende Behandlung durch O2-Gabe / mechanische Beatmungsunterstützung, angemessene Kalorienzufuhr, psychosoziale Unterstützung und physiotherapeutische Rehabilitation. Prophylaktische Immunisierungen zur Reduktion des Exazerbationsrisikos. Medikamentös-therapeutisch werden Patienten mit inflammatorischen pulmonalen und systemischen Reaktionen mit Steroiden und potenziell steroidsparenden Immunsuppressiva wie Mycophenolatmofetil (MMF), Azathioprin oder Cyclophosphamid behandelt. Auch intravenöse Immunglobulingaben, Calcineurin-Inhibitoren kommen empirisch zum Einsatz. Janus-Kinase-Inhibitoren (zB Baricitinib, Ruxolitinib) können auch eine wirksame Behandlung von autoinflammatorischen Interferonopathien, wie SAVI, STAT3-GOF und COPA darstellen. Darüber

werden Biologika wie Rituximab bei der Behandlung immunvermittelter ILDs angewendet. Mehrere Studien haben den Einsatz dieser Medikamente, auch in Kombination bei ILD bei systemischer Sklerose bei Erwachsenen und Kindern (Rituximab / MMF) gezeigt; für diese Erkrankung wird separat zusätzlich in 2024-B-320-z geantwortet. Die entzündungshemmenden Mittel Hydroxychloroquin und Azithromycin werden ebenfalls verwendet. Die erste randomisierte, placebokontrollierte Studie bei chILD, die viele kindliche ILD (mittlere forcierte Vitalkapazität etwa 50 % des Solls) untersuchte als Phase-II-Studie Hydroxychloroquin an 35 Kindern. Die Power der Studie war zu klein, um die Wirksamkeit der Behandlung zu dokumentieren. Hydroxychloroquin wurde gut vertragen, die beobachteten Wirkeffekte (effect size sehr klein) legen jedoch nahe, dass die bisherige optimistische Einschätzung der Verwendung von Hydroxychloroquin bei kindlichen ILD weiter evaluiert werden sollte (3).

Eine gezielte Behandlung der vorliegenden fibrosierenden Prozesse der ILD bei Kindern und Adoleszenten ist bisher nicht verfügbar. Bei einzelnen Kindern wurden in den letzten Jahren (aus therapeutischer Ausweglosigkeit) off-label Pirfenidon oder Nintedanib angewendet.

Eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte klinische Studie zu Nintedanib bei Kindern und Jugendlichen (6-17 Jahre, N=39, 13 Placebo, 26 Nintedanib) mit klinisch signifikanter fibrosierender ILD wurde 2023 publiziert (4). Die Studie hat zur Definition der Lungenfibrose eine Kombination aus CT-Bildgebungs- und Histologiekriterien verwendet. Die primären Endpunkte, das Sicherheitsprofil und die Pharmakokinetik der Nintedanib-Therapie, entsprachen den von erwachsenen bekannten Ergebnissen. Hauptnebenwirkung waren Durchfälle, die etwa doppelt so häufig in der Verum- wie in der Placebogruppe auftraten, jedoch klinisch gut behandelbar waren. Wie aufgrund der geringen Fallzahl zu erwarten, zeigten die Ergebnisse keinen signifikanten Unterschied. Die Patienten in der Nintedanib-Gruppe hatten einen mittleren Anstieg der forcierten Vitalkapazität von $0,3 \pm 1,3$ % nach 24 Wochen im Vergleich zu einem Rückgang von $0,9 \pm 1,8$ % in der Placebo-Gruppe (nominal $p=0,60$). Eine Bayes'sche Analyse ergab einen medianen Unterschied von 1,63% (95% Glaubwürdigkeitsintervall -0,69 bis 3,40)(5).

Eine aufgrund der sehr geringen Fallzahl notwendige weitere Beobachtung der Patienten findet in der InPedILD-ON Studie statt. Die Daten dieser offenen Beobachtungsstudie liegen aktuell noch nicht vor.

Die beiden bei Erwachsenen mit ähnlichen Fibrosen zugelassenen antifibrotischen Medikamente Pirfenidon und Nintedanib stehen in Deutschland den betroffenen Kindern nicht zur Verfügung. Über Einzelanträge (Pirfenidon) oder Firmen-Patienten-Programmen (Nintedanib) können die Medikamente mit erheblichem Aufwand einigen Patienten zugänglich gemacht werden.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)

Die unterstützenden Behandlungen und die prophylaktischen Maßnahmen kommen allen Patienten zugute. Die medikamentösen Therapien werden abhängig von der persönlichen Erfahrung des Behandelnden Arztes systematisch in Abhängigkeit vom Schweregrad und der Akuität der Erkrankung eingesetzt. Prinzipiell werden, nach dem Grundsatz durch die Behandlung nicht zusätzlich zu schaden, Medikamente mit einem besseren Sicherheitsprofil bevorzugt eingesetzt. Längerfristige Behandlungen die mit hoher Wahrscheinlichkeit Nebenwirkungen hervorrufen werden, werden gemieden.

Starke inflammatorische Reaktionen werden eher kurzzeitig und stark behandelt (zB Steroidpulse), chronische inflammatorische Zustände eher langfristig möglichst ohne Steroide mit den o.g. Steroid sparenden Medikamenten behandelt. Man bevorzugt Steroide nur als bridging Therapie zu verwenden.

Eine direkte antifibrotische Behandlung (zB Nintedanib oder Pirfenidon) steht regulär für die Kinder leider noch nicht zur Verfügung, obgleich Lungenfibrosen bei einem erheblichen Anteil der von den

o.g. Diagnosen betroffenen Kindern nachgewiesen werden und dringend erforderlich sind. Tocilizumab ist für Erwachsene für Systemische Sklerodermie assoziierte ILD in der USA zugelassen, es ist besonders in der Kombination mit Mycophenolat Mofetil effektiv und dieses Therapiekonzept wurde von den Kinderreumatologen für juvenile systemische Sklerodermie übernommen(6), besonders da Tocilizumab für juvenile Patienten ab den 2 Lebensjahr zugelassen ist. Man kann diesen Konzept für den Dermatomyositis assoziierten ILD extrapolieren.

Referenzliste

- 1 Griese M, Kurland G, Cidon M, Deterding RR, Epaud R, Nathan N, Schwerk N, Warburton D, Weinman JP, Young LR, Deutsch GH. Pulmonary fibrosis may begin in infancy: from childhood to adult interstitial lung disease. *Thorax*. 2024 Aug 17;thorax-2024-221772. doi: 10.1136/thorax-2024-221772. Online ahead of print.PMID: 39153860. Review.
- 2 Bush A, Cunningham S, de Blic J, Barbato A, Clement A, Epaud R, Hengst M, Kiper N, Nicholson AG, Wetzke M, Snijders D, Schwerk N, Griese M; chILD-EU Collaboration. European protocols for the diagnosis and initial treatment of interstitial lung disease in children. *Thorax*. 2015 Nov;70(11):1078-84. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-207349. Epub 2015 Jul 1.
- 3 Griese M, Kappler M, Stehling F, Schulze J, Baden W, Koerner-Rettberg C, Carlens J, Prenzel F, Nährlich L, Thalmeier A, Sebah D, Kronfeld K, Rock H, Ruckes C; HCQ-study group; Wetzke M, Seidl E, Schwerk N. Randomized controlled phase 2 trial of hydroxychloroquine in childhood interstitial lung disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2022 Jul 23;17(1):289. doi: 10.1186/s13023-022-02399-2.PMID: 35871071
- 4 Deterding R, Young LR, DeBoer EM, Warburton D, Cunningham S, Schwerk N, Flaherty KR, Brown KK, Dumistracel M, Erhardt E, Bertulis J, Gahlemann M, Stowasser S, Griese M; Nintedanib in children and adolescents with fibrosing interstitial lung diseases. InPedILD trial investigators.*Eur Respir J*. 2023 Feb 2;61(2):2201512. doi: 10.1183/13993003.01512-2022. Print 2023 Feb.PMID: 36041751
- 5 Maher TM, Brown KK, Cunningham S, DeBoer EM, Deterding R, Fiorino EK, Griese M, Schwerk N, Warburton D, Young LR, Gahlemann M, Voss F, Stock C; InPedILD trial investigators. Estimating the effect of nintedanib on forced vital capacity in children and adolescents with fibrosing interstitial lung disease using a Bayesian dynamic borrowing approach. *Pediatr Pulmonol*. 2024 Apr;59(4):1038-1046. doi: 10.1002/ppul.26882. Epub 2024 Jan 30.PMID: 38289091
- 6 Foeldvari I, Torok K, Anton Lopez J, Blakley M, Constantin T, et.al. Best clinical practice in the treatment of juvenile systemic sclerosis: expert panel guidance - The result of the International Hamburg Consensus Meeting December 2022. *Expert Review of Clinical Immunology*. 2024.