

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: interstitielle
Lungenerkrankung mit systemischer Sklerose, 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	14
4.	Verfahrensablauf	14
5.	Beschluss	16
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	21
B.	Bewertungsverfahren.....	22
1.	Bewertungsgrundlagen	22
2.	Bewertungsentscheidung	22
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	22
2.2	Nutzenbewertung	22
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	23
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	24
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	28
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	29
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	29

5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	30
5.1	Stellungnahme: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG.....	30
5.2	Stellungnahme: MSD Sharp & Dohme GmbH.....	51
5.3	Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	54
D.	Anlagen	58
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	58
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	67

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 zur Behandlung einer interstitiellen Lungenerkrankung bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren mit systemischer Sklerose (SSc-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 zur Behandlung einer interstitiellen Lungenerkrankung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren mit systemischer Sklerose (SSc-ILD).

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 07.08.2025):

Ofev wird angewendet zur Behandlung einer interstitiellen Lungenerkrankung bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren mit systemischer Sklerose (SSc-ILD).

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit interstitieller Lungenerkrankung mit systemischer Sklerose (SSc-ILD)

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

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 interstitieller Lungenerkrankung mit systemischer Sklerose (SSc-ILD) 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 limitiert. In den Leitlinien wird eine Therapie mit den Wirkstoffen Mycophenolat-Mofetil (MMF), Cyclophosphamid, Rituximab oder Tocilizumab für die Behandlung der SSc-ILD empfohlen. Diese Wirkstoffe benennen auch die Gesellschaft für pädiatrische Pneumologie und die Gesellschaft für Kinderreumatologie in der gemeinsamen schriftlichen Äußerung. Die genannten Wirkstoffe sind für das vorliegende Anwendungsgebiet nicht zugelassen, zudem liegen in der Leitlinie keine spezifischen Empfehlungen nach Alter der Patientinnen und Patienten vor.

Zur Behandlung interstitieller Lungenerkrankungen sind Methylprednisolon, Prednisolon und Prednison zugelassen, diese haben jedoch bei der SSc-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.

Es wird davon ausgegangen, dass für alle Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet eine unterstützende Behandlung durch nicht-medikamentöse Maßnahmen erfolgt.

In der Gesamtbetrachtung bestimmt der G-BA für Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit interstitieller Lungenerkrankung mit systemischer Sklerose (SSc-ILD) 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 interstitieller Lungenerkrankung mit systemischer Sklerose (SSc-ILD) ist ein Zusatznutzen 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.

Der pharmazeutische Unternehmer gibt an, dass in der Studie InPedILD nur 7 Kinder und Jugendliche mit interstitieller Lungenerkrankung mit systemischer Sklerose eingeschlossen waren und sich aufgrund der geringen Anzahl an Kindern und Jugendlichen keine Ergebnisse für die Bewertung des Zusatznutzens ableiten lassen. Für die vorliegende Fragestellung wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers entsprechend keine Daten für das Dossier aufbereitet. Daher liegen keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Nintedanib für Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit interstitieller Lungenerkrankung mit systemischer Sklerose vor. Ein Zusatznutzen von Nintedanib ist somit nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für das Arzneimittel Ofev mit dem Wirkstoff Nintedanib. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: „Ofev wird angewendet zur Behandlung einer interstitiellen Lungenerkrankung bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren mit systemischer Sklerose (SSc-ILD)“. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde Best Supportive Care bestimmt.

Für die Nutzenbewertung wurde die Studie InPedILD vorgelegt, in der Nintedanib im Vergleich mit Placebo bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren mit klinisch

signifikanten fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen untersucht wurde. Da in der Studie nur 7 Kinder und Jugendliche mit interstitieller Lungenerkrankung mit systemischer Sklerose eingeschlossen waren, wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Daten für das Dossier für die vorliegende Fragestellung aufbereitet.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Nintedanib für Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit interstitieller Lungenerkrankung mit systemischer Sklerose liegen entsprechend keine geeigneten Daten vor. Ein Zusatznutzen von Nintedanib ist daher 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 kg²; durchschnittliche Körpergewicht für 17-jährige Patienten und Patientinnen: 67,2 kg³).

Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit interstitieller Lungenerkrankung mit systemischer Sklerose (SSc-ILD)

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			

² Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2017, beide Geschlechter, ab 1 Jahr), www.gbe-bund.de

³ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren), www.gbe-bund.de

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurch- schnitts- verbrauch 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	Packungs- größe	Kosten (Apotheken abgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener 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. Juli 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:

Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit interstitieller Lungenerkrankung mit systemischer Sklerose (SSc-ILD)

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: interstitielle Lungenerkrankung mit systemischer Sklerose, 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 21. August 2025 (BAnz AT 07.10.2025 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Nintedanib gemäß dem Beschluss vom 7. August 2025 nach Nr. 5 folgende Angaben angefügt:

Nintedanib

Beschluss vom: 7. August 2025

In Kraft getreten am: 7. August 2025

BAnz AT 17.10.2025 B6

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

Ofev wird angewendet zur Behandlung einer interstitiellen Lungenerkrankung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren mit systemischer Sklerose (SSc-ILD).

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

Ofev wird angewendet zur Behandlung einer interstitiellen Lungenerkrankung bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren mit systemischer Sklerose (SSc-ILD).

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit interstitieller Lungenerkrankung mit systemischer Sklerose (SSc-ILD)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Best Supportive Care

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Nintedanib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:⁴

Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit interstitieller Lungenerkrankung mit systemischer Sklerose (SSc-ILD)

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Es liegen keine geeigneten Daten vor.

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
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		

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 interstitieller Lungenerkrankung mit systemischer Sklerose (SSc-ILD)

circa 0 – 8 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):

⁴ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A25-29), sofern nicht anders indiziert.

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 interstitieller Lungenerkrankung mit systemischer Sklerose (SSc-ILD)

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 interstitieller Lungenerkrankung mit systemischer Sklerose (SSc-ILD)

- 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 Unternehmen. 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 17.10.2025 B6

(<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: interstitielle Lungenerkrankung mit systemischer Skl



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

**Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nintedanib (Neues Anwendungsgebiet:
interstitielle Lungenerkrankung mit systemischer Sklerose, 6 bis < 18 Jahre)**

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Nintedanib
- **Handelsname:** Ofev
- **Therapeutisches Gebiet:** interstitielle Lungenerkrankung mit systemischer Sklerose (Krankheiten des Atmungssystems)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Boehringer Ingelheim Pharma GmbH
- **Vorgangsnummer:** 2025-02-15-D-1157

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/1176/>

15.05.2025 - Seite 1 von 4

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 865,75 kB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Nintedanib (Ofev)

Ofev wird angewendet zur Behandlung einer interstitiellen Lungenerkrankung bei Kindern und Jugendlichen im Alter ab 6 Jahren mit systemischer Sklerose (SSc-ILD).

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit interstitieller Lungenerkrankung mit systemischer Sklerose (SSc-ILD)

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 456,53 kB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 249,62 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-1157*). 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

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nintedanib (Neues Anwendungsgebiet: interstitielle Lungenerkrankung mit systemischer Skl

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
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	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
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	Der pharmazeutische Unternehmer gibt an, dass in der Studie InPedILD nur 7 Kinder und Jugendliche mit interstitieller Lungenerkrankung mit systemischer Sklerose eingeschlossen waren und sich aufgrund der geringen Anzahl an Kindern und Jugendlichen keine Ergebnisse für die Bewertung des Zusatznutzens ableiten lassen. Für die vorliegende Fragestellung wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers entsprechend keine Daten für das Dossier aufbereitet. Daher liegen keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Nintedanib für Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit interstitieller Lungenerkrankung mit systemischer Sklerose vor. Ein Zusatznutzen von Nintedanib ist somit nicht belegt.

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 border="1"> <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 border="1"> <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 beigefügt 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:	Bezüglich der Anmerkungen zum Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nintedanib für das Anwendungsgebiet „Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit klinisch signifikanten progredient fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen (ILDs)“ wird auf die Zusammenfassende Dokumentation des entsprechenden Verfahrens verwiesen.

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)
	○ 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	

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.	
	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 Erkrankung⁶ 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	

⁶ 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	Bezüglich der Anmerkungen zum Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nintedanib für das Anwendungsgebiet „Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit klinisch signifikanten progredient fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen (ILDs)“ wird auf die Zusammenfassende Dokumentation des entsprechenden Verfahrens verwiesen.

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 Effektmodifikation 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 Erkrankung⁶, 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.	

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 Jugendlichen⁶ 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 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).	

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)
	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 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).	

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)
	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 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.	

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)
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 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	Bezüglich der Anmerkungen zum Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nintedanib für das Anwendungsgebiet „Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit klinisch signifikanten progredient fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen (ILDs)“ wird auf die Zusammenfassende Dokumentation des entsprechenden Verfahrens verwiesen.

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)
	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. 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.	

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 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 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)).	

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)
	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 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 (Ofev, 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. Griesse, M. 2018. Chronic interstitial lung disease in children. *European Respiratory Review*, 27(147), 170100.
16. Griesse, 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., Emiralioğlu, 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-1157)
Stellungnahme von	<i>MSD Sharp & Dohme GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

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. Aufgrund der Gemeinsamkeiten in der zugrundeliegenden Pathophysiologie der Erkrankung bei Erwachsenen und Kindern geht die Europäische Arzneimittelbehörde in ihrer Bewertung davon aus, dass der Wirkstoff in einer pädiatrischen Population zu vergleichbaren Effekten führt. Es ist wünschenswert, dass auch im Rahmen der Nutzenbewertung der speziellen Situation Rechnung getragen wird und eine Bewertung auf Basis der vorliegenden Evidenz im Rahmen eines Evidenztransfers erfolgt.	Der pharmazeutische Unternehmer gibt an, dass in der Studie InPedILD nur 7 Kinder und Jugendliche mit interstitieller Lungenerkrankung mit systemischer Sklerose eingeschlossen waren und sich aufgrund der geringen Anzahl an Kindern und Jugendlichen keine Ergebnisse für die Bewertung des Zusatznutzens ableiten lassen. Für die vorliegende Fragestellung wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers entsprechend keine Daten für das Dossier aufbereitet. Daher liegen keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Nintedanib für Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit interstitieller Lungenerkrankung mit systemischer Sklerose vor. Ein Zusatznutzen von Nintedanib ist somit nicht belegt.

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
-	-	

5.3 Stellungnahme: vfa – Verbandforschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	05.06.2025
Stellungnahme zu	Nintedanib (Ofev)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verbandforschender Arzneimittelhersteller e.V. Charlottenstraße 59 10117 Berlin 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 interstitieller Lungenerkrankung mit systemischer Sklerose. (Sc-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 ebenfalls keinen 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:	

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 dieILD tritt sehr selten auf. Entsprechend dem Anwendungsgebiet werden nur die Patienten und Patientinnen mit klinisch signifikanten, progredient fibrosierendenILDs 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 fibrosierendenILD 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-320-z Nintedanib

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

Nintedanib

[zur Behandlung interstitieller Lungenerkrankung mit systemischer Sklerose (SSc-ILD) 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-546 – 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 adults, adolescents and children aged 6 years and older for the treatment of systemic sclerosis associated interstitial lung disease (SSc-ILD).
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-320-z (Nintedanib)

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

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche	4
3 Ergebnisse	5
3.1 Cochrane Reviews	5
3.2 Systematische Reviews	5
3.3 Leitlinien	6
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	20
Referenzen	23

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
DLCO	Diffusing capacity of the lung for carbon monoxide
ECRI	ECRI Guidelines Trust
FACIT	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy
FVC	Forced Vital Capacity
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HAQ-DI	Health Assessment Questionnaire–Disability Index
HR	Hazard Ratio
HRCT	High-resolution chest computed tomography
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
MCID	Minimal clinically important difference
MMF	Mycophenolate
mRSS	modified Rodnan Skin Score
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
PF-ILD	Progressive fibrosing Interstitial Lung Disease
QILD	Quantitative ILD
QLF	Quantitative lung fibrosis
RR	Relatives Risiko
SGRQ	St. George’s Respiratory Questionnaire
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SoR	Strength of Recommendation
SSc-ILD	Systemic Sclerosis-associated Interstitial Lung Disease
TDI	Transition Dyspnea Index
TRIP	Turn Research into Practice Database
UIP	Usual interstitial pneumonia
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Treatment for adults, adolescents and children aged 6 years and older for systemic sclerosis associated interstitial lung disease (SSc ILD).

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 und systemischer Sklerose* 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 2 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

Raghu G et al., 2024 [2].

American Thoracic Society

Treatment of Systemic Sclerosis-associated Interstitial Lung Disease: Evidence-based Recommendations. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: trifft zu;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: trifft zu;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: trifft zu (Suchzeitraum und -Trefferzahl nicht genannt);
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: trifft teilweise zu (externes Begutachtungsverfahren 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:

- The Ovid platform was used to search MEDLINE, EMBASE, Cochrane Registry of Controlled Trials, Health Technology Assessment, and the Database of Abstracts of Reviews of Effects.

LoE/GoR

- **quality of evidence** was determined using the GRADE approach and categorized as high, moderate, low, or very low.
- **Recommendations** were either “strong” or “conditional” (or “weak”) in favor of or against each therapy.

Stakeholder	Strong Recommendation	Conditional Recommendation
Patients	Most individuals in this situation would want the recommended course of action, and only a small proportion would not.	The majority of individuals in this situation would want the suggested course of action, but some would not.
Clinicians	Most individuals should receive the intervention. Adherence to this recommendation according to the guideline could be used as a quality criterion or performance indicator. Formal decision aids are not likely to be needed to help individuals make decisions consistent with their values and preferences.	Recognize that different choices will be appropriate for individual patients and that you must help each patient arrive at a management decision consistent with their values and preferences. Decision aids may be useful in helping individuals to make decisions consistent with their values and preferences.
Policy makers	The recommendation can be adopted as policy in most situations.	Policy making will require substantial debate and involvement of various stakeholders.

Table 1: Implications of the Guideline Recommendations for Patients with Systemic Sclerosis associated Interstitial Lung

Empfehlungen

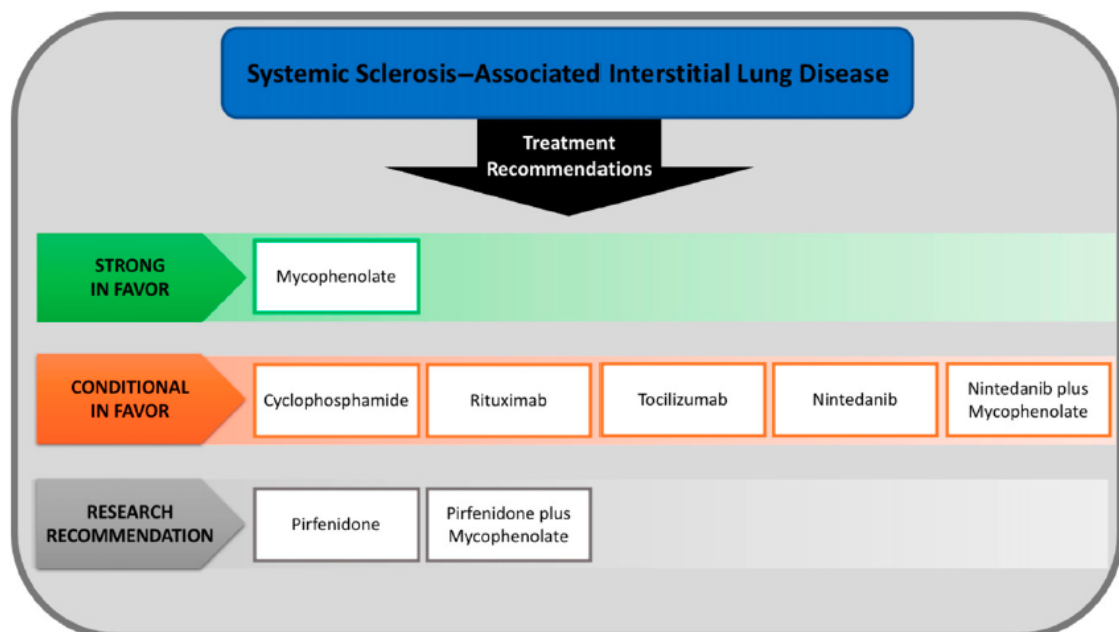


Figure 1. Summary of treatment recommendations for patients with systemic sclerosis–associated interstitial lung disease (SSc-ILD). The SSc-ILD Guideline Committee:

- 1) Recommends the use of *mycophenolate* to treat patients with SSc-ILD (18 votes: 14 strong recommendation for use, 4 conditional recommendations for use).
- 2) Suggests the use of *cyclophosphamide* to treat patients with SSc-ILD (17 votes: 5 strong recommendation for use, 12 conditional recommendations for use).
- 3) Suggests the use of *rituximab* to treat patients with SSc-ILD (18 votes: 1 strong recommendation for use, 16 conditional recommendation for use, 1 abstention due to insufficient expertise).
- 4) Suggests the use of *tocilizumab* to treat patients with SSc-ILD (16 votes: 16 conditional recommendation for use).
- 5) Suggests the use of *nintedanib* to treat patients with SSc-ILD (14 votes: 1 strong recommendation for use, 11 conditional recommendation for use, 1 conditional recommendation against use, 1 abstention due to insufficient expertise).
- 6) Suggests the use of *nintedanib* plus *mycophenolate* to treat patients with SSc-ILD (14 votes: 1 strong recommendation for use, 11 conditional recommendation for use, 2 abstentions due to insufficient expertise).
- 7) Recommends further research into the efficacy, effectiveness, and safety of *pirfenidone* to treat patients with SSc-ILD (13 votes: 2 conditional recommendation against use, 11 abstentions due to insufficient evidence).
- 8) Recommends further research into the efficacy, effectiveness, and safety of *pirfenidone* plus *mycophenolate* to treat patients with SSc-ILD (13 votes: 1 conditional recommendation against use, 12 abstentions due to insufficient evidence).

The above recommendations were not assessed as a stepwise algorithm. Clinicians are encouraged to use these recommendations in conjunction with shared decision-making with patients, incorporating side effects and personal values and preferences before administration.

Hintergrund:

- **Question 1: Should patients with SSc-ILD be treated with cyclophosphamide?**

Summary of evidence:

A systematic review of the evidence identified five studies (see Table E1 in the online supplement). Two RCTs compared cyclophosphamide to placebo. SLS I (Scleroderma Lung Study I) was a 24-month, multicenter U.S.-based, NIH-funded RCT that randomized patients to 12 months of cyclophosphamide or 12 months of placebo followed by 12 months off therapy. SLS I included participants with SSc and with active alveolitis on BAL or ground-glass opacity on high-resolution CT (HRCT) of the chest and at least moderate dyspnea (4). Hoyles and colleagues reported on a multicenter U.K.-based, charitable donation-funded RCT including participants with SSc and evidence of pulmonary fibrosis on HRCT or lung biopsy that compared placebo to a regimen of intravenous cyclophosphamide monthly for 6 months plus prednisolone 20mg every other day followed by azathioprine (24). One RCT and two case-control studies compared the use of cyclophosphamide to mycophenolate. SLS II was a multicenter, U.S.-based, NIH-funded, double-blind RCT that compared oral cyclophosphamide for 12 months followed by placebo for 12 months to oral mycophenolate for 24 months (5). Shenoy and colleagues (25) and Panopoulos and colleagues (26) were both retrospective, single-center, unfunded case-control studies that identified patients with SSc-ILD who had been treated with intravenous or oral cyclophosphamide and compared outcomes with patients who were treated with oral mycophenolate for 12 or 24 months. There was not enough evidence to be able to separate cyclophosphamide therapy by route of administration. DISEASE PROGRESSION. When compared with placebo, the mean change in FVC % predicted at 12 months was 2.8%, favoring cyclophosphamide. Treatment with cyclophosphamide was associated with an improvement in FVC % predicted at 12 months in a greater proportion of participants compared with placebo (49.3% vs. 26.4%, respectively). At 24 months, the mean values of FVC % predicted were similar between treatment and placebo groups. There was no difference in DLCO % predicted between groups at 12 or 24 months. When cyclophosphamide was compared with mycophenolate, there was a difference in DLCO % predicted favoring mycophenolate at 6 months and 18 months, but not at 12 months or 24 months. When cyclophosphamide was compared with mycophenolate, both groups showed an improvement in FVC % predicted, but there was no difference between the two groups at any time point. The change from baseline at 12 months for them RSS was 3.06 better in the subset of patients with diffuse SSc. MORTALITY. When comparing placebo and cyclophosphamide, there was no difference in mortality at 12 or 24 months. When comparing cyclophosphamide to mycophenolate, there was no difference in mortality between groups at 24 months. QUALITY OF LIFE. When compared with placebo, there was a significant improvement in the cyclophosphamide arm for breathlessness and disability according to the HAQ-DI. When comparing cyclophosphamide to mycophenolate, although both arms showed significant improvement in quality of life (QoL) outcomes such as breathlessness, cough, and disability, there was no difference between groups. ADVERSE EVENTS. When compared with placebo, there was a 15-fold increased risk of hematologic adverse events using cyclophosphamide at 12 months, including leukopenia (requiring discontinuation in seven cyclophosphamide cases) and thrombocytopenia. There was also a fourfold increased risk of infections using cyclophosphamide at 12 months. At 24 months, there was an increased risk of constitutional symptoms using cyclophosphamide. There was no increased incidence of hematuria or hemorrhagic cystitis using cyclophosphamide compared with placebo (27). When compared with mycophenolate, participants were 1.7 times more likely to prematurely discontinue cyclophosphamide therapy. There was a six-fold increased risk of leukopenia using cyclophosphamide compared with mycophenolate, but there was no difference in any other reported adverse events.

Quality of evidence:

The quality of evidence was rated as low for these outcomes, which means there was low confidence in the estimated effects. Therefore, the data should be interpreted with caution. Quality of evidence was reduced in cyclophosphamide compared with placebo because few trials studied this comparison, leading to imprecision, and the intervention in Hoyles and colleagues included azathioprine and prednisolone as well as cyclophosphamide (24). The quality of evidence was low for the cyclophosphamide versus mycophenolate comparison because of imprecision, study design (retrospective case-control studies), and indirectness of the comparator (multiple formulations of mycophenolate).

Recommendation 1:

We suggest using cyclophosphamide to treat patients with SSc-ILD (conditional recommendation, low quality evidence).

The committee vote was as follows: strongly in favor to use cyclophosphamide in people with SSc-ILD: 5 of 17 (29%); conditional recommendation to use cyclophosphamide in people with SSc-ILD: 12 of 17 (71%); conditional recommendation to not consider cyclophosphamide: 0 of 17 (0%); strong recommendation to not consider cyclophosphamide: 0 of 17 (0%). No guideline participants (0%) abstained from this vote.

• **Question 2: Should patients with SSc-ILD be treated with mycophenolate?**

Summary of evidence:

A systematic review of the evidence identified seven total studies (5, 25, 26, 31–34) (Table E2). Two were RCTs (5, 32): three were post hoc analyses of RCTs (31, 33, 34), and two were observational studies (25, 26). Two studies compared mycophenolate to placebo (32, 34), and five compared mycophenolate to

cyclophosphamide (5, 25, 26, 31, 33). The predominance of data comparing mycophenolate to placebo was from a post hoc study that compared those who received mycophenolate in SLS II with those patients who received placebo in SLS I (34). The SLS II trial provided the majority of evidence for the comparison between mycophenolate and cyclophosphamide (5). All studies, except for one, used mycophenolate mofetil for the drug formulation. **DISEASE PROGRESSION.** When compared with placebo, the mean FVC % predicted significantly improved from baseline to 12 and 24 months for mycophenolate, with about a 5% difference between the two arms. In addition, the rate of overall improvement in FVC % predicted at 12 and 24 months was nearly 2.3-fold higher at both time points in the mycophenolate arm compared with placebo. Similarly, the mean change from baseline in DLCO% predicted was .4% less at both 12 and 24 months for the mycophenolate arm compared with placebo, favouring mycophenolate. There were no differences between mycophenolate and cyclophosphamide in mean change in FVC % predicted or DLCO% predicted at 12 or 24 months. There were also no differences between mycophenolate and cyclophosphamide in several measures of radiologic disease, given both treatments led to improvements in radiologic disease individually. In addition, between mycophenolate and placebo, changes in the mRSS favoured mycophenolate. **MORTALITY.** There was no significant difference in mortality at 24 months between mycophenolate and placebo or between mycophenolate and cyclophosphamide. **QOL.** Significant differences in breathlessness (measured using the TDI score) at all time points, including 24 months, favored mycophenolate over placebo. There was no difference in any QoL measure between mycophenolate and cyclophosphamide, although both showed significant improvement separately. **ADVERSE EVENTS.** There was a nine fold increased risk of anemia in patients treated with mycophenolate versus placebo, but there were no differences in premature discontinuation, serious adverse events, hematuria, leukopenia, neutropenia, or thrombocytopenia. Compared with patients receiving cyclophosphamide, the mycophenolate arm had a 41% lower risk of premature discontinuation of therapy for any reason and 86% lower risk of leukopenia.

Quality of evidence:

The quality of evidence for all outcomes was rated very low, meaning the effect estimates should be interpreted with caution. The primary reasons were due to the majority of outcomes drawing data from indirect evidence. The main study comparing mycophenolate to placebo, for example, was post hoc in nature, with significant differences in baseline characteristics between the groups.

Recommendation 2:

Recommendation 2: We recommend using mycophenolate to treat patients with SSc-ILD (strong recommendation, very low quality evidence).

The committee vote was as follows: strongly in favor to use mycophenolate in people with SSc-ILD: 14 of 18 (78%); conditional recommendation to Use mycophenolate in people with SSc-ILD: 4 of 18 (22%); conditional recommendation to not consider mycophenolate: 0 of 18 (0%); strong recommendation to not consider mycophenolate: 0 of 18 (0%). No guideline participants (0%) abstained from this vote.

• Question 3: Should patients with SSc-ILD be treated with rituximab?

Summary of evidence:

A systematic review of the evidence identified three RCTs that enrolled patients with SSc and evaluated the effects of rituximab compared with placebo (37–39) (Table E3). However, two of the studies enrolled participants with SSc without a priori confirmation of ILD, thus providing only indirect data on the SSc-ILD population (37, 39). The sample sizes were small, ranging from a total of 14 to 54 patients, and two of the studies were underpowered for the studied outcomes (37, 38). Follow-up for these trials ranged from 24 to 96 weeks. Patients received rituximab infusion on Days 1 and 15 and at 6 months in one study (37), weekly for four doses at baseline and at 6 months in a second study (38), and only weekly for four doses at baseline in a third (39). **DISEASE PROGRESSION.** Meta-analysis revealed that at 24–48 weeks, rituximab attenuated the decline in FVC % predicted by 3.3% when compared with placebo. Individual study and pooled data analyses showed no differences in the mean change in the DLCO % predicted at 24, 24–48, or 96 weeks between the rituximab and placebo arms. Two studies found that rituximab reduced the decline in DLCO (improvement in DLCO, 0.7 to 9.7 ml/min/mmHg), whereas one found rituximab increased the decline in DLCO (23.5 ml/min/mmHg). There were no significant differences in mean changes in several measures of radiographic disease at 24 or 48 weeks, but the estimates are based on small sample sizes. Patients with SSc-ILD who received rituximab had larger decline in them RSS at 24–48 weeks by 7 points. **MORTALITY.** There were no significant differences at 24 weeks between the rituximab and placebo arms for mortality. **QOL.** Individual study and pooled data analyses showed no differences between the rituximab and placebo arms for the Short Form 36 bodily pain and general health question subsets or the HAQ-DI scores. **ADVERSE EVENTS.** No significant differences in adverse events were noted between the rituximab and placebo arms at 24 weeks (diarrhea, enterocolitis, gastroesophageal reflux disease, mucositis, respiratory tract infection, arthralgia, decreased neutrophil count, dermatitis, increased C-reactive protein, skin ulcerations and pulmonary valve disease) or 96 weeks (blood and lymphatic disorders, infections and infestations, neoplasm, reproductive and

breast, or vascular disorders). Similarly, no differences at 24 weeks were present for any adverse event, serious adverse event, or serious adverse event leading to treatment withdrawal.

Quality of evidence:

The quality of evidence for study outcomes was very low as defined by the GRADE approach, because of risk of bias (premature closing in enrollment), imprecision (limited number of participants/studies contributing to the findings, different rituximab dosing between studies), and indirectness (ILD not determined a priori in the participants).

Recommendation 3:

We suggest using rituximab to treat patients with SSc-ILD (conditional recommendation, very low quality evidence).

The committee vote was as follows: strongly in favor to use rituximab in people with SSc-ILD: 1 of 18 (5.6%); conditional recommendation to use rituximab in people with SSc-ILD: 16 of 18 (88.9%); conditional recommendation to not consider rituximab: 0 of 18 (0%); strong recommendation to not consider rituximab: 0 of 18 (0%). One guideline participant (5.6%) abstained from this vote because of insufficient expertise to render a thoughtful judgment.

• **Question 4: Should patients with SSc-ILD be treated with tocilizumab?**

Summary of evidence:

A systematic review of the evidence identified five studies for inclusion: the faSScinate trial (41) and its open-label extension (42), the focuSSced trial (40) and its open-label extension (43), and a post hoc analysis of data from the focuSSced trial (44) (Table E4). The faSScinate trial was a phase 2 RCT that assigned 87 subjects with SSc across five countries to subcutaneous tocilizumab or placebo over 48 weeks. The open-label extension was extended to 96 weeks and gave tocilizumab to 30 subjects in the original tocilizumab arm and 31 subjects in the original placebo arm. The focuSSced trial was a phase 3 RCT that assigned 210 subjects with SSc across 20 countries to subcutaneous tocilizumab or placebo over 48 weeks. The open-label extension extended to 96 weeks and gave tocilizumab to 60 subjects in the original tocilizumab arm and 54 subjects in the original placebo arm. The post hoc analysis assessed QILD and quantitative lung fibrosis (QLF) scores on imaging with QILD categorized as mild (.5–10%), moderate (.10–20%), or severe (.20%). For both the faSScinate and focuSSced trials, the presence of ILD was not an inclusion criterion, and change in mRSS was the primary outcome. But in the focuSSced trial, 136 of the 210 participants (65%) were deemed to have SSc-ILD based on a visual read of HRCT by a thoracic radiologist. DISEASE PROGRESSION. The differences in mean absolute change from baseline in FVC between the tocilizumab and placebo arms were 118ml less at 24 weeks, 241ml less at 48 weeks, and 128.7ml less at 96 weeks (the latter being the open-label period) in favor of tocilizumab. Similarly, the difference in mean change from baseline to 48 weeks in FVC % predicted was 6.5% less in the tocilizumab arm, with a median change of 3.4% less, but at 96 weeks (when the placebo arm was also given tocilizumab) there was no significant difference between the tocilizumab and placebo arms. The risk of FVC % predicted decrease .10% by 48 weeks was three times less in the tocilizumab arm, whereas the risk of any increase in the FVC % predicted at 48 weeks was nearly twice as much in the tocilizumab arm compared with placebo. By 96 weeks (when the placebo arm was also given tocilizumab) there were no significant differences in risk for these parameters. In contrast to the above trends, when evaluating data from 48 to 96 weeks in the open-label extension period, the mean change in the absolute FVC was 54.9ml less and the mean change in FVC % predicted was 1.3% less in the placebo arm. The mean change in DLCO % predicted from baseline to 48 weeks was 1.5% less in the tocilizumab arm, but the difference was not significant at 96 weeks. During the interval from 48 to 96 weeks, the mean decrease in DLCO % predicted was 5.4% less in the tocilizumab arm. At 48 weeks, the change in QILD and QLF scores across all categories favored the tocilizumab group. The mRSS change from baseline at 72 weeks was 4.1 better in the tocilizumab arm when compared with placebo but was 0.8 better in the placebo arm compared with tocilizumab when looking at 48–96 weeks in the open-label extension period when the placebo arm was also given tocilizumab. MORTALITY. There was no significant difference in mortality between the tocilizumab and placebo arms at 24, 48, or 96 weeks. QOL. At 96 weeks in the open-label study, the mean change from baseline in the 5-D Itch score, HAQ-DI score, FACIT-Fatigue score, and the Patient Global Visual Analog Scale score all favored the placebo group that was transitioned to tocilizumab during the open-label period. ADVERSE EVENTS. At 48 weeks, there were 3.8 fewer hypersensitivity events, 44 fewer overall adverse events, 7.6 fewer adverse events leading to treatment discontinuation, 9.1 fewer infectious serious adverse events, and 27.4 fewer overall serious adverse events, all per 100 patient-years, for tocilizumab compared with the placebo group. In the open-label extension from 48 to 96 weeks, the arm that received tocilizumab the full 96 weeks had 96.7 fewer overall adverse events, 5.6 fewer infectious serious adverse events, and 8.6 overall serious adverse events per 100 patient-years. The placebo arm, however, was found to have 10.2 fewer injection site reactions per 100 patient-years at 48 weeks and 6.8 fewer hypersensitivity events per 100 patient-years from 48 to 96 weeks.

Quality of evidence:

The quality of evidence was rated as very low for all outcomes. Therefore, the effects summarized should be interpreted with caution, because the committee had low confidence in the estimated effects. The overall very low-quality rating is based on the lowest quality of evidence rating among the critical outcomes disease progression and mortality. The studies included did not a priori document ILDA enrollment and include post hoc and open-label extension studies, leading to indirectness of evidence and imprecision.

Recommendation 4:

We suggest using tocilizumab to treat patients with SSc-ILD (conditional recommendation, very low quality evidence).

The voting by the committee was as follows: strong recommendation for tocilizumab: 0 of 16 (0%); conditional recommendation for tocilizumab: 16 of 16 (100%); conditional recommendation against tocilizumab: 0 of 16 (0%); and strong recommendation against tocilizumab: 0 of 16 (0%). No participants (0%) abstained from voting.

- **Question 5: Should patients with SSc-ILD be treated with nintedanib?**

Summary of evidence:

A systematic review of the evidence identified three studies for inclusion: the safety and efficacy of nintedanib in systemic sclerosis (SENSCIS) trial (46), a post hoc analysis of the SENSCIS trial (47), and a post hoc analysis of the INBUILD trial (48) (Table E5). The SENSCIS trial was a phase 3 RCT that assigned 576 subjects with SSc-ILD across 32 countries to nintedanib or placebo over 52 weeks. Of note, background therapy with mycophenolate was allowed, with about half of the subjects receiving the therapy. The post hoc analysis examined changes in FVC % predicted at categorical ranges, including at 5%, 10%, and by the minimal clinically important difference (MCID) for improvement and worsening of FVC (49). The INBUILD trial was an RCT that assigned 663 subjects with progressive ILD across 15 countries to nintedanib or placebo over 52 weeks. The post hoc analysis assessed prespecified subgroups based on ILD diagnosis, from which 39 patients with SSc-ILD were extracted for data analysis. DISEASE PROGRESSION. The annual rate of decline in FVC was 44.5ml less and the decline in FVC % predicted was 1.2% less in the nintedanib arm compared with placebo, based on data from the SENSCIS trial. The absolute change from baseline in FVC was 46.4ml less for the nintedanib arm, with the risks of absolute decline from baseline in FVC of 5% predicted and relative decline in ml of 5%, both about 25% less in the nintedanib arm. When looking at the MCID (49), the nintedanib arm had .20% reduction in risk of FVC decrease >3.3% predicted (the MCID threshold for worsening FVC) and had a 50% increase in risk of FVC increase of >3.0% predicted (the MCID threshold for improvement in FVC). There was no significant difference in them RSS. MORTALITY. There was no significant difference between the nintedanib or placebo arms for all-cause mortality, fatal adverse events, or serious adverse events that included death. However, for composite outcomes of absolute decline in FVC >10% predicted or death at 52 weeks and for absolute decline in FVC >10% predicted or between 5% and 10% predicted with DLCO decline >15% predicted or death at 52 weeks, the rate was approximately 40% less in the nintedanib arm compared with placebo. QOL. There was no significant difference between the nintedanib or placebo arms for absolute change from baseline in the HAQDI, FACIT-Dyspnea, or SGRQ scores. ADVERSE EVENTS. Nintedanib increased the risk of nausea (2.3 times), vomiting (2.4 times), diarrhea (2.4 times), weight loss (2.8 times), and adverse events leading to treatment discontinuation (1.8 times) but decreased the risk of cough as an adverse event by 35%.

Quality of evidence:

The quality of evidence was rated as very low for all outcomes. Therefore, the effects summarized should be interpreted with caution, because the committee had low confidence in the estimated effects. The overall very low quality rating is based on the lowest quality of evidence rating among the critical outcomes disease progression and mortality. Despite the SENSCIS trial being an RCT, the overall evidence quality was downgraded because the only other studies were post hoc analyses, leading to indirectness of evidence and imprecision. In addition, patients in the placebo arm of the SENSCIS trial were not true placebos, as many were receiving background immunosuppressive medications for treatment of SSc-ILD.

Recommendation 5:

We suggest using nintedanib to treat patients with SSc-ILD (conditional recommendation, very low quality evidence).

The voting by the committee was as follows: strong recommendation for nintedanib, 1 of 14 (7%); conditional recommendation for nintedanib, 11 of 14 (79%); conditional recommendation against nintedanib, 1 of 14 (7%); and strong recommendation against nintedanib, 0 of 14 (0%). One participant (7%) abstained from voting, citing insufficient expertise to render a thoughtful judgment.

- **Question 6: Should patients with SSc-ILD be treated with nintedanib plus mycophenolate?**

Summary of evidence:

A systematic review of the evidence identified three studies meeting inclusion criteria (46, 50, 51) (Table E6). One, the SENSICIS trial, was a study that randomized 576 patients with SSc-ILD to nintedanib or placebo (as noted above), but patients who had been on at least 6 months of therapy with mycophenolate at a stable dosage were permitted in the trial (46). The second study was a post hoc subgroup analysis of the SENSICIS trial that examined the efficacy and safety of patients treated with mycophenolate and nintedanib (50). This study reported results for four groups— combination therapy, mycophenolate plus placebo, nintedanib plus placebo, and placebo only—and provided the majority of data for the systematic review. The third trial was an open-label extension of the SENSICIS trial, in which all patients were offered 52 weeks of therapy with nintedanib to examine safety and efficacy (51). DISEASE PROGRESSION. Compared with placebo, there was nearly an 80ml and 2.5% lower annual rate of decline in FVC and FVC % predicted, respectively, for combination therapy with nintedanib plus mycophenolate. Similarly, in the combination therapy arm, the risk of absolute decrease from baseline in FVC of .5% predicted and .10% predicted were 50% and 75% less than the placebo arm, respectively. These changes met established MCID thresholds (49). There were no significant differences in the annual rate of decline in FVC or FVC % predicted between combination therapy and mycophenolate or combination therapy and nintedanib, but the risk of FVC decrease from baseline by .5% was about one-third less in the combination therapy arm when compared with either mycophenolate alone or nintedanib alone. There were no differences identified in mRSS between combination therapy with nintedanib plus mycophenolate versus placebo, mycophenolate only, or nintedanib only. MORTALITY. There were no differences in fatal adverse events comparing combination therapy with nintedanib plus mycophenolate to placebo, mycophenolate only, or nintedanib only. QOL. There were no differences identified in SGRQ scores between combination therapy with nintedanib plus mycophenolate to placebo, mycophenolate only, or nintedanib only. ADVERSE EVENTS. Combination therapy was associated with a sevenfold higher risk of decreased appetite, more than 2.5-fold higher risk of diarrhea, and about threefold higher risk of nausea, vomiting, and/or fatigue compared with placebo. Combination therapy was also associated with nearly twice the risk of diarrhea, nausea, and vomiting compared with mycophenolate only. Combination therapy was associated with a 1.65-fold increase in serious adverse events (defined as an event that resulted in death, was life-threatening, resulted in hospitalization or prolongation of hospitalization, resulted in persistent or clinically significant disability or incapacity, was a congenital anomaly or birth defect, or was deemed to be serious for any other reason) compared with mycophenolate only. Adverse event data could not be pooled for the comparison between combination therapy and nintedanib only, but, interestingly, combination therapy was associated with a 60% lower risk of liver test abnormalities compared with nintedanib only.

Quality of evidence:

The quality of evidence for all outcomes was rated as very low, meaning that the committee had very low confidence in the estimated effects. As a result, the effect estimates should be interpreted with caution. There were multiple reasons for the very low quality of evidence. Each outcome was informed by only a single study, leading to imprecision. Furthermore, study design limitations downgraded evidence quality, as the majority of data were informed by a post hoc analysis of an RCT. Finally, although treatment with nintedanib was randomized, therapy with mycophenolate was not randomized, and those patients receiving background therapy with mycophenolate had several differences in demographics compared with patients not on background mycophenolate therapy (50).

Recommendation 6:

We suggest using the combination of nintedanib plus mycophenolate to treat patients with SSc-ILD (conditional recommendation, very low quality evidence).

The voting by the committee was as follows: strong recommendation for nintedanib plus mycophenolate, 1 of 14 (7%); conditional recommendation for nintedanib plus mycophenolate, 11 of 14 (79%); conditional recommendation against nintedanib plus mycophenolate, 0 of 14 (0%); and strong recommendation against nintedanib plus mycophenolate, 0 of 14 (0%). Two participants (14%) abstained from voting, citing insufficient expertise to render a thoughtful judgment.

• **Question 7: Should patients with SSc-ILD be treated with pirfenidone?**

Summary of evidence:

A systematic review of the evidence identified one RCT evaluating the use of pirfenidone in SSc-ILD (52) (Table E7). This study, however, was underpowered for the proposed outcomes, as it enrolled only 53% of the total planned participants (n = 34) because of limited availability of pirfenidone as a study drug. In addition, only 6% of the total participants received the pirfenidone target dose of 2,400mg/d. A majority of participants were receiving background therapy, mostly mycophenolate mofetil, azathioprine, and prednisolone, which may have confounded the effect of pirfenidone on proposed outcomes. Although SSc-ILD was confirmed before enrollment, the extent of the ILD is not known. It is mentioned, however, that the majority of participants (61.7%) had nonspecific interstitial pneumonia, with the remaining (32.2%) having a UIP pattern on the HRCT of the chest. DISEASE PROGRESSION. There were no significant differences between pirfenidone

and placebo for change from baseline in FVC % predicted, 6-minute-walk distance, or mRSS. MORTALITY. Mortality was not reported in this study. QOL. There was no difference at 24weeks between pirfenidone and placebo in the median change from baseline in the TDI scores. ADVERSE EVENTS. There was no difference at 24weeks between pirfenidone and placebo for any adverse event (including nausea, vomiting, diarrhea, rashes, loss of appetite, constitutional symptoms, thrombocytopenia, or elevation of transaminases).

Quality of evidence:

The quality of evidence for both critical and important outcomes was very low as defined by the GRADE approach, due primarily to study bias (low enrollment numbers owing to lack of pirfenidone availability as a study drug) and imprecision (limited number of participants/studies contributing to the findings, and lack of uniform distribution of pirfenidone dosing among the participants).

Recommendation 7:

We recommend further research into the safety and efficacy of pirfenidone to treat patients with SSc-ILD.

The voting by the committee was as follows: strong recommendation for pirfenidone, 0 of 13 (0%); conditional recommendation for pirfenidone, 0 of 13 (0%); conditional recommendation against pirfenidone, 2 of 13 (15%); and strong recommendation against pirfenidone, 0 of 13 (0%). Eleven participants (85%) abstained from voting, citing insufficient evidence to render a thoughtful judgment.

• **Question 8: Should patients with SSc-ILD be treated with pirfenidone plus mycophenolate?**

Summary of evidence:

A systematic review of the evidence identified one published study, the LOTUSS trial (53), and one abstract from the SLS III trial (54) for inclusion (Table E8). The LOTUSS trial (53) was an open-label phase 2 study of 63 patients with SSc-ILD monitored over 16 weeks assessing safety and tolerability of pirfenidone. Patients were not randomized to mycophenolate, but 63.5% of patients were concomitantly on it, so the data analyzed was post hoc. The baseline mycophenolate dose varied between participants, and 20% of patients were on steroids and other antirheumatic medications. In addition, changes in lung function were exploratory outcomes, not primary. The abstract described the results of the SLS III RCT that compared the treatment with combined pirfenidone and mycophenolate to mycophenolate plus placebo, with the primary outcome being change in lung function at the end of 18 months. The study was aborted due to inability to enroll the intended sample size and had just enrolled 51 of the targeted 150 participants, so the results noted in the abstract were from a very small sample size and thus the study was underpowered (54). While the abstract of the SLS III study does not include many secondary outcomes that are anticipated to be published in the full report in the near future, the published primary outcomes in the abstract were also our critical outcomes of interest for decision-making. DISEASE PROGRESSION. No significant difference in FVC % predicted or DLCO% predicted was observed between the combination pirfenidone plus mycophenolate arm and pirfenidone alone. There were also no differences between the combination pirfenidone plus mycophenolate arm and the mycophenolate and placebo arms in FVC % predicted or time duration to 3% increase in FVC % predicted at 18months. MORTALITY. Mortality was not reported in either the LOTUSS trial or the SLS III abstract. QOL. The LOTUSS trial found that compared with mycophenolate alone, the combination of pirfenidone plus mycophenolate showed a 2-point improvement in the TDI score at 16 weeks, but there was no significant difference in HAQ-DI scores. ADVERSE EVENTS. The LOTUSS trial did not observe any significant differences in severe adverse events, withdrawal because of severe adverse events, or infections at 16 weeks between combination therapy and the pirfenidone-only arm.

Quality of evidence:

The quality of evidence was very low by the GRADE approach because of bias (premature closure of enrollment), imprecision (limited number of participants/studies contributing to the findings, lack of uniform distribution of mycophenolate treatment in the pirfenidone and mycophenolate participants), and indirectness of evidence (post hoc analysis of data).

Recommendation 8:

We recommend further research into the safety and efficacy of pirfenidone plus mycophenolate combination therapy to treat patients with SSc-ILD.

The voting by the committee was as follows: strong recommendation for pirfenidone plus mycophenolate, 0 of 13 (0%); conditional recommendation for pirfenidone plus mycophenolate, 0 of 13 (0%); conditional recommendation against pirfenidone plus mycophenolate, 1 of 13 (8%); and strong recommendation against pirfenidone plus mycophenolate, 0 of 13 (0%). Twelve participants (92%) abstained from voting, citing insufficient evidence to render a thoughtful judgment.

Referenzen aus Leitlinien:

4. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Goldin J, Roth MD, Furst DE, et al.; Scleroderma Lung Study Research Group. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med* 2006;354: 2655–2666.

5. Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, Furst DE, Khanna D, Kleerup EC, et al.; Scleroderma Lung Study II Investigators. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. *Lancet Respir Med* 2016;4:708–719.
6. Hoffmann-Vold AM, Allanore Y, Alves M, Brunborg C, Air_o P, Ananieva LP, et al.; EUSTAR collaborators. Progressive interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease in the EUSTAR database. *Ann Rheum Dis* 2021;80: 219–227.
24. Hoyles RK, Ellis RW, Wellsbury J, Lees B, Newlands P, Goh NS, et al. A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma. *Arthritis Rheum* 2006;54:3962–3970.
25. Shenoy PD, Bavaliya M, Sashidharan S, Nalianda K, Sreenath S. Cyclophosphamide versus mycophenolate mofetil in scleroderma interstitial lung disease (SSc-ILD) as induction therapy: a single-centre, retrospective analysis. *Arthritis Res Ther* 2016;18:123.
26. Panopoulos ST, Bournia VK, Trakada G, Giavri I, Kostopoulos C, Sfrikakis PP. Mycophenolate versus cyclophosphamide for progressive interstitial lung disease associated with systemic sclerosis: a 2-year case control study. *Lung* 2013;191:483–489.
31. Goldin JG, Kim GHJ, Tseng CH, Volkmann E, Furst D, Clements P, et al. Longitudinal changes in quantitative interstitial lung disease on computed tomography after immunosuppression in the Scleroderma Lung Study II. *Ann Am Thorac Soc* 2018;15:1286–1295.
32. Naidu GSRSNK, Sharma SK, Adarsh MB, Dhir V, Sinha A, Dhooria S, et al. Effect of mycophenolate mofetil (MMF) on systemic sclerosis-related interstitial lung disease with mildly impaired lung function: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Rheumatol Int* 2020; 40:207–216.
33. Volkmann ER, Tashkin DP, LeClair H, Roth MD, Kim G, Goldin J, et al. Treatment with mycophenolate and cyclophosphamide leads to clinically meaningful improvements in patient-reported outcomes in scleroderma lung disease: results of Scleroderma Lung Study II. *ACR Open Rheumatol* 2020;2:362–370.
34. Volkmann ER, Tashkin DP, Li N, Roth MD, Khanna D, Hoffmann-Vold AM, et al. Mycophenolate mofetil versus placebo for systemic sclerosis-related interstitial lung disease: an analysis of Scleroderma Lung Studies I and II. *Arthritis Rheumatol* 2017;69:1451–1460.
35. Andrews JC, Sch€unemann HJ, Oxman AD, Pottie K, Meerpohl JJ, Coello PA, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation-determinants of a recommendation’s direction and strength. *J Clin Epidemiol* 2013;66:726–735.
37. Boonstra M, Meijs J, Dorj_ee AL, Marsan NA, Schouffoer A, Ninaber MK, et al. Rituximab in early systemic sclerosis. *RMD Open* 2017;3:e000384.
38. Daoussis D, Liossis SN, Tsamandas AC, Kalogeropoulou C, Kazantzi A, Sirinian C, et al. Experience with rituximab in scleroderma: results from a 1-year, proof-of-principle study. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:271–280.
39. Ebata S, Yoshizaki A, Oba K, Kashiwabara K, Ueda K, Uemura Y, et al. Safety and efficacy of rituximab in systemic sclerosis (DESIREs): a double-blind, investigator-initiated, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Rheumatol* 2021;3:E489–E497.
40. Khanna D, Lin CJF, Furst DE, Goldin J, Kim G, Kuwana M, et al.; focuSSced investigators. Tocilizumab in systemic sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2020;8:963–974.
41. Khanna D, Denton CP, Jahreis A, van Laar JM, Frech TM, Anderson ME, et al. Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in adults with systemic sclerosis (faSScinate): a phase 2, randomised, controlled trial. *Lancet* 2016;387:2630–2640.
42. Khanna D, Denton CP, Lin CJF, van Laar JM, Frech TM, Anderson ME, et al. Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in systemic sclerosis: results from the open-label period of a phase II randomised controlled trial (faSScinate). *Ann Rheum Dis* 2018;77:212–220.
43. Khanna D, Lin CJF, Furst DE, Wagner B, Zucchetto M, Raghu G, et al. Long-term safety and efficacy of tocilizumab in early systemic sclerosis-interstitial lung disease: open-label extension of a phase 3 randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2022;205: 674–684.

46. Distler O, Highland KB, Gahlemann M, Azuma A, Fischer A, Mayes MD, et al.; SENSICIS Trial Investigators. Nintedanib for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *N Engl J Med* 2019;380: 2518–2528.
47. Maher TM, Mayes MD, Kreuter M, Volkmann ER, Aringer M, Castellvi I, et al.; SENSICIS Trial Investigators. Effect of nintedanib on lung function in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: further analyses of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheumatol* 2021;73:671–676.
48. Wells AU, Flaherty KR, Brown KK, Inoue Y, Devaraj A, Richeldi L, et al.; INBUILD trial investigators. 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.
49. Kafaja S, Clements PJ, Wilhalme H, Tseng CH, Furst DE, Kim GH, et al. Reliability and minimal clinically important differences of forced vital capacity: results from the Scleroderma Lung Studies (SLS-I and SLS-II). *Am J Respir Crit Care Med* 2018;197: 644–652.
50. Highland KB, Distler O, Kuwana M, Allanore Y, Assassi S, Azuma A, et al.; SENSICIS trial investigators. Efficacy and safety of nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease treated with mycophenolate: a subgroup analysis of the SENSICIS trial. *Lancet Respir Med* 2021;9:96–106.
51. Allanore Y, Vonk MC, Distler O, Azuma A, Mayes MD, Gahlemann M, et al.; SENSICIS-ON trial investigators. Continued treatment with nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: data from SENSICIS-ON. *Ann Rheum Dis* 2022;81: 1722–1729.
52. Acharya N, Sharma SK, Mishra D, Dhooira S, Dhir V, Jain S. Efficacy and safety of pirfenidone in systemic sclerosis-related interstitial lung disease-a randomised controlled trial. *Rheumatol Int* 2020;40: 703–710.
53. Khanna D, Albera C, Fischer A, Khalidi N, Raghu G, Chung L, et al. An open-label, phase II study of the safety and tolerability of pirfenidone in patients with scleroderma-associated interstitial lung disease: the LOTUSS trial. *J Rheumatol* 2016;43:1672–1679.
54. Khanna D, Spino C, Bernstein E, Goldin J, Tashkin D, Roth M, on behalf of SLS III investigators. Combination therapy of mycophenolate mofetil and pirfenidone vs. mycophenolate alone: results from the Scleroderma Lung Study III [abstract]. *Arthritis Rheumatol* 2022;74(suppl 9):0520.

Del Galdo F et al., 2024 [1].

European Alliance of Associations for Rheumatology

EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: 2023 update

Methodik

Methodikernummer: Es handelt sich um ein Update der LL „EULAR recommendations for treatment of systemic sclerosis (SSc)“ aus dem Jahr 2017.

Grundlage 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 zu.

Recherche/Suchzeitraum:

- Embase, pubmed and Cochrane Library, siehe: https://ard.bmj.com/content/82/Suppl_1/973
- from 1 January 2015 to 31 March 2023

LoE/GoR

For each question, reviewers provided a summary of the up-to-date knowledge to the task force, specifying the level of evidence (LoE) (1–5) according to CEBM criteria and suggesting a preliminary grade of recommendation (SoR, strength of recommendation).

Sonstige methodische Hinweise

Empfehlungen

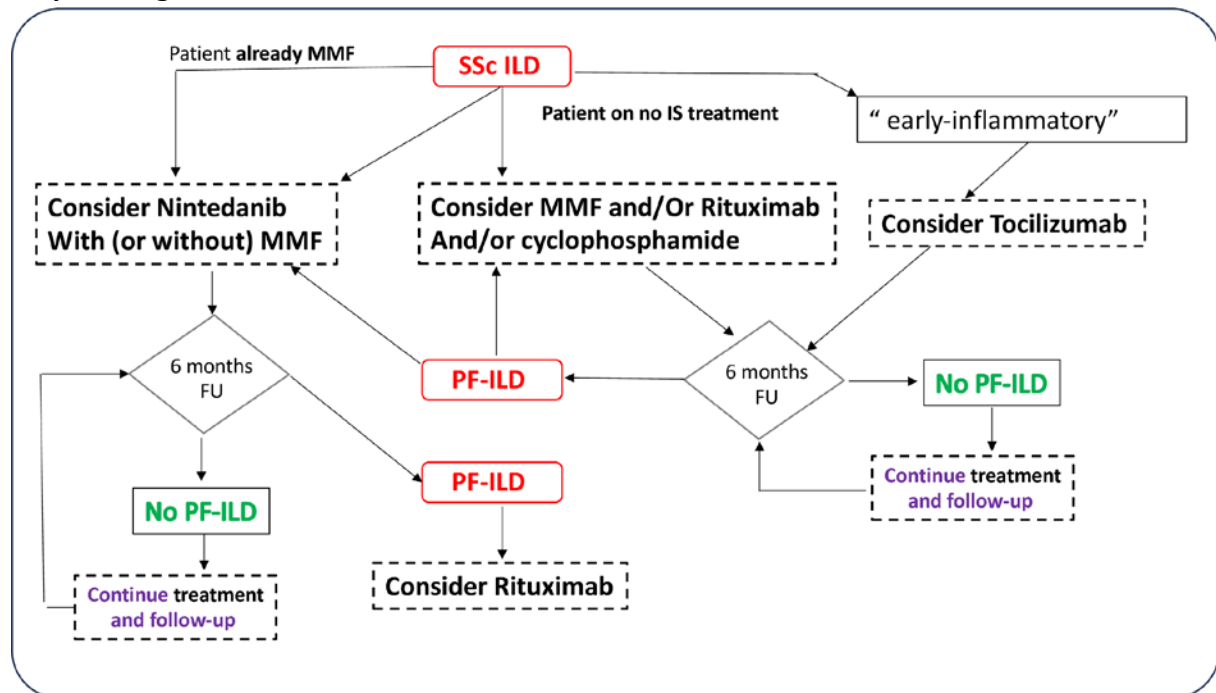


Figure 1: Treatment flow chart the evidence informing the recommendations for treatment of SSc interstitial lung disease (ILD). ILD, interstitial lung disease; IS, immune suppressive; MMF, mycophenolate mofetil; PF, progressive fibrosing; SSc, systemic sclerosis.

Table 1 Updates of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis					
Organ involvement	Recommendation	LoE	SoR	LoA (SD)	% LoA>8
ILD	MMF (1A), cyclophosphamide (1A) or rituximab (1A) should be considered for the treatment of SSc-ILD*	1a	A	8.1 (2.8)	88
	Nintedanib should be considered alone or in combination with MMF for the treatment of SSc-ILD*	1a	A	8.5 (2.5)	84
	Tocilizumab should be considered for the treatment of SSc-ILD*	1b	B	7.8 (2.8)	76

*Substantially new recommendations compared with 2017 update.
EULAR, European Alliance of Associations for Rheumatology; GERD, gastro-oesophageal reflux disease; HSCT, haematopoietic stem cell transplantation; ILD, interstitial lung disease; LoA, level of agreement; LoE, level of evidence; PAH, pulmonary artery hypertension; RP, Raynaud's phenomenon; SoR, strength of recommendation; SSc, systemic sclerosis.

Hintergrund:

• Mycophenolate mofetil, cyclophosphamide or rituximab

The SLS II compared a continuous 24-month course of MMF to a 12-month course of oral cyclophosphamide (followed by 12 months of placebo) in an RCT of SSc-ILD patients (see Tashkin *et al*⁴³ and online supplemental extended results). Each treatment group showed significant improvement in % predicted FVC at 24 months, 2.19% (95% CI 0.53% to 3.84%) for the MMF group and 2.88% (95% CI 1.19% to 4.58%) for the cyclophosphamide group. MMF was better tolerated than cyclophosphamide based on the time to patient withdrawal, the number of treatment failures and incidence of leucopenia and thrombocytopenia. The task force noted that the SLS studies^{43 44} investigated oral cyclophosphamide and there were insufficient data to compare the risk/benefit ratio of oral versus intravenous route for the treatment of SSc-ILD. Based on these and other consistent data (online supplemental extended results)^{43 44 54}, the task force agreed to recommend both MMF and cyclophosphamide for the treatment of SSc-ILD (A). The RECITAL trial compared rituximab to intravenous cyclophosphamide in a basket design including ILD related to 3 CTDs (97 patients including 37 with SSc) (see online supplemental extended results).⁵⁵ At week 24, both groups showed improvement with unadjusted mean gain from baseline in FVC of 99 mL (SD 329; relative change 4.35% (SD 15.67)) in the cyclophosphamide group and 97 mL (234; 4.31% (11.80)) in the rituximab group. More adverse events were reported in the cyclophosphamide group (646 events) than in the rituximab group (445 events). Further, in

the phase 2 DESIRES clinical trial (see online supplemental extended results⁴⁷), the predicted FVC at 24 weeks compared with baseline was significantly improved in the rituximab group compared with the placebo group (0.09% vs -2.87%; difference 2.96% (95% CI 0.08% to 5.84%); $p=0.044$). Open-label studies and meta-analysis of 20 studies further supported the beneficial effects of rituximab on FVC in SSc-ILD (see online supplemental extended results)^{56 57}, therefore the task force recommended that rituximab should be considered for the treatment of SSc-ILD.

- **Nintedanib**

Since the last update of the recommendations, the largest clinical trial ever conducted in SSc investigated the effects of the tyrosine-kinase inhibitor nintedanib in SSC ILD, SENSCIS (see online supplemental extended results).^{58 59} While several other tyrosine kinase inhibitors have been tested in proof-of- concept studies, no other molecule has been ever evaluated as a disease-modifying agent for SSc or SSc-ILD in a large international multicentre phase III trial. In SENSCIS, 576 SSc-ILD patients were randomly assigned to receive 150 mg of nintedanib, administered orally twice daily or placebo. In the primary end-point analysis, the adjusted annual rate of change in FVC was -52.4 mL per year in the nintedanib group and -93.3 mL per year in the placebo group ($p=0.04$). Other prespecified endpoints were not met, and adverse events were higher in the nintedanib group (16.0% vs 8.7%). Diarrhoea, the most common adverse event, was reported in 75.7% of the patients in the nintedanib group (vs 31.6% in the placebo group). The 52 weeks open-label extension study (SENSICS-ON) confirmed the similar changes in FVC and the safety profile seen in SENSCIS.⁶⁰ Importantly, patients included in the SENSCIS trial were stratified for the use of MMF and preplanned subanalysis included evaluation of the primary endpoint by MMF use.⁶¹ The relative treatment effect of nintedanib was similar (40% for those taking MMF at baseline and 46% for those not using) and consistent with that observed in the overall population (44%). The treatment effect of nintedanib on the annual rate of FVC decline was numerically greater in participants who were not taking MMF at baseline (difference: 55.4 mL per year (95% CI 2.3 to 108.5)) than in those who were taking MMF (26.3 mL per year (-27.9 to 80.6)). The adverse event profile of nintedanib was generally similar with or without MMF. Very importantly, the INBUILD trial further assessed nintedanib in a basket population of progressive fibrosing ILD (PF-ILD). In this phase 3 trial, patients were assigned to receive nintedanib (150 mg two times per day) or placebo while background immunosuppressants at inclusion were not allowed.⁶² It is important to note that the inclusion criteria of INBUILD built the foundation for the definition of PF-ILD, formally only agreed on consensus in 2020.⁶³ Among 170 patients with autoimmune disease-related ILDs (including 39 SSc-ILD), the rate of decline in FVC over 52 weeks was -75.9 mL/year with nintedanib vs -178.6 mL/year with placebo (difference 102.7 mL/year (95% CI 23.2 to 182.2); nominal $p=0.012$). Considering the results of the SENSCIS and INBUILD trials and the results concerning those concomitantly treated with mycophenolate, the task force recommended that nintedanib should be considered alone or in combination with MMF for the treatment of SSc ILD (A)

- **Tocilizumab**

Within the two trials having mRSS as primary endpoint discussed above, changes in FVC were assessed as secondary endpoint (see online supplemental extended results).⁵⁰⁻⁵² The 24-week study clearly showed significantly smaller decrease in FVC for tocilizumab than for placebo (tocilizumab -34 mL vs placebo -171 mL; $p=0.0368$).⁵⁰ In the phase 3 trial, the 48-week LSM change from baseline in FVC% predicted was -4.6 in the placebo group and -0.4 in the tocilizumab group (difference 4.2 (95% CI 2.0 to 6.4); nominal $p=0.0002$).⁵¹ Based on these data, the FDA approved the use of tocilizumab for the treatment of SSc-ILD. The task force acknowledged that ILD was not the primary objective of both these tocilizumab trials, although it was prespecified as secondary outcome in the phase 3 trial. As well, the magnitude of effect between the two arms was large although the drug was investigated with no background treatment in an early, inflammatory population. As a result of discussion, the task force agreed to recommend that tocilizumab should be considered for the treatment of SSc-ILD. A diagram summarising different options for SSc-ILD treatment is shown in figure 1.

Referenzen aus Leitlinien:

43 Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, et al. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. *Lancet Respir Med* 2016;4:708-19.

44 Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med* 2006;354:2655-66.

47 Ebata S, Yoshizaki A, Oba K, et al. Safety and efficacy of rituximab in systemic sclerosis (DESIRES): a double-blind, investigator-initiated, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Rheumatol* 2021;3:e489-97.

50 Khanna D, Denton CP, Jhreis A, et al. Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in adults with systemic sclerosis (faSScinate): a phase 2, randomised, controlled trial. *Lancet* 2016;387:2630-40.

- 51 Khanna D, Lin CJF, Furst DE, et al. Tocilizumab in systemic sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2020;8:963–74.
- 52 Khanna D, Lin CJF, Furst DE, et al. Long-Term Safety and Efficacy of Tocilizumab in Early Systemic Sclerosis-Interstitial Lung Disease: Open-Label Extension of a Phase 3 Randomized Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2022;205:674–84.
- 54 Volkmann ER, Tashkin DP, Li N, et al. Mycophenolate Mofetil Versus Placebo for Systemic Sclerosis-Related Interstitial Lung Disease: An Analysis of Scleroderma Lung Studies I and II. *Arthritis Rheumatol* 2017;69:1451–60.
- 55 Maher TM, Tudor VA, Saunders P, et al. Rituximab versus intravenous cyclophosphamide in patients with connective tissue disease-associated interstitial lung disease in the UK (RECITAL): a double-blind, double-dummy, randomised, controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir Med* 2023;11:45–54.
- 56 Sircar G, Goswami RP, Sircar D, et al. Intravenous cyclophosphamide vs rituximab for the treatment of early diffuse scleroderma lung disease: open label, randomized, controlled trial. *Rheumatology (Oxford)* 2018;57:2106–13.
- 57 Goswami RP, Ray A, Chatterjee M, et al. Rituximab in the treatment of systemic sclerosis-related interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2021;60:557–67.
- 58 Distler O, Highland KB, Gahlemann M, et al. Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med* 2019;380:2518–28.
- 59 Khanna D, Maher TM, Volkmann ER, et al. Effect of nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease and risk factors for rapid progression. *RMD Open* 2023;9:e002859.
- 60 Allanore Y, Vonk MC, Distler O, et al. Continued treatment with nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: data from SENSICIS-ON. *Ann Rheum Dis* 2022;81:1722–9.
- 61 Highland KB, Distler O, Kuwana M, et al. Efficacy and safety of nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease treated with mycophenolate: a subgroup analysis of the SENSICIS trial. *Lancet Respir Med* 2021;9:96–106.
- 62 Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *N Engl J Med* 2019;381:1718–27.
- 63 George PM, Spagnolo P, Kreuter M, et al. Progressive fibrosing interstitial lung disease: clinical uncertainties, consensus recommendations, and research priorities. *Lancet Respir Med* 2020;8:925–34.

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. **Del Galdo F, Lescoat A, Conaghan PG, Bertoldo E, Colic J, Santiago T, et al.** EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: 2023 update. *Ann Rheum Dis* 2024 [ahead of print].
2. **Raghu G, Montesi SB, Silver RM, Hossain T, Macrea M, Herman D, et al.** Treatment of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: evidence-based recommendations. An official American Thoracic Society clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2024;209(2):137-152.

-
- [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-320-z

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

(Bei mehreren beteiligten Fachgesellschaften bitte mit entsprechenden Angaben.)

Indikation
... indicated in adults, adolescents and children aged 6 years and older for the treatment of systemic sclerosis associated interstitial lung disease (SSc ILD). Inoffizielle Übersetzung: „...ist angezeigt für die Behandlung von interstitiellen Lungenerkrankungen im Zusammenhang mit systemischer Sklerose (SSc ILD) bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren.“ – Hier zu betrachten Kinder und Jugendliche von 6 bis 17 Jahren.
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus? <i>(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)</i> Der Behandlungsstandard der interstitiellen Lungenerkrankung im Zusammenhang mit der systemischen Sklerose (SSc ILD) bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren orientiert sich einerseits an der Gesamtbehandlung Este Stufe der Therapie ist Mycophenolat (1250-1500 mg/m²/Körperoberfläche /Tag) (Ausweichpräparat Cyclophosphamid) (Foeldvari et al 2024). Bei nicht ausreichendes Ansprechen nach 3-4 Monaten (Treat to target Konzept) zusätzlich Tociliumab in der Dosierung, wie bei juvenilen systemischen Arthritis. Rituximab ist eine alternative zu Tocilizumab (1). Bei nicht ausreichenden Ansprechen oder Progression zusätzlich Nintedanib (2). Bei nicht ausreichenden Ansprechen und schnellen Progression CAR T Zell Therapie (1). Therapiekonzept basiert auf Foeldvari 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.” First line therapy in jSSc ILD is MMF or Cyclophosphamide ± in combination the systemic CS. MMF is preferred over cyclophosphamide due to better safety profile. Additional agents to consider are Tocilizumab, Rituximab and Ninetadanib 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? <i>(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)</i>

	1 st Line	2 nd Line	3 rd Line	Supportive
Interstitial Lung Disease	Mycophenolate mofetil Cyclophosphamide Tocilizumab Corticosteroids	Nintedanib Rituximab	Autologous hematopoietic stem cell transplantation	Aggressively treat GERD Keep vaccines up to date Pulmonary rehabilitation • Inspiratory muscle training

Referenzliste:

1. 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.
2. 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;61(2).