



**über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):**

**Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen  
nach § 35a SGB V**

Nintedanib

Vom 4. Februar 2021

**Inhalt**

<b>A. Tragende Gründe und Beschluss</b> .....	<b>3</b>
1. Rechtsgrundlage .....	3
2. Eckpunkte der Entscheidung .....	3
3. Bürokratiekosten .....	15
4. Verfahrensablauf .....	15
5. Beschluss .....	17
6. Anhang.....	25
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger .....	25
<b>B. Bewertungsverfahren</b> .....	<b>29</b>
1. Bewertungsgrundlagen.....	29
2. Bewertungsentscheidung .....	29
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	29
2.2 Nutzenbewertung .....	29
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	29
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen .....	29
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	29
2.2.4 Therapiekosten.....	29
<b>C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens</b> ....	<b>30</b>
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	31
2. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	36
3. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung .....	36
4. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	37
4.1 Stellungnahme: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG .....	37

5.1.1	Nachreichung: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG .....	92
4.2	Stellungnahme: Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.....	97
4.3	Stellungnahme vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	109
<b>D.</b>	<b>Anlagen .....</b>	<b>120</b>
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	120
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	146

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

### **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln 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 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-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Bereits innerhalb des zuvor zugelassenen Anwendungsgebietes überstieg der Umsatz von Nintedanib mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer einen Betrag von 50 Millionen Euro, sodass für Nintedanib Nachweise nach § 5 Absatz 1 bis 6 der VerfO zu übermitteln sind und darin der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen ist.

Am 25. Mai 2020 wurde zudem die Orphan Designation von Ofev® aus dem Gemeinschaftsregister für Arzneimittel für seltene Leiden zurückgenommen. Damit erlosch der Status als Orphan-Drug.

Am 13. Juli 2020 hat Ofev die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 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, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 6. August 2020, 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 (andere chronische progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankungen) eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 16. November 2020 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://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 vorgetragene Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung 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 Methoden<sup>1</sup> 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 außerdem angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung anderer chronischer progredient fibrosierender interstitieller Lungenerkrankungen (ILDs).

### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 04.02.2021):**

Ofev wird außerdem angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung anderer chronischer progredient fibrosierender interstitieller Lungenerkrankungen (ILDs) *[ausgenommen idiopathische Lungenfibrose (IPF) und interstitielle Lungenerkrankung mit systemischer Sklerose (SSc-ILD)]*.

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene Patienten mit anderen chronischen progredient fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen (ILDs)

- Best-Supportive-Care

Als Best-Supportive-Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, Patienten-individuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

### Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

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 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 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.

### Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1. Zur Behandlung von anderen chronischen progredient fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen (ausgenommen der idiopathischen Lungenfibrose (IPF) und der interstitiellen Lungenerkrankung mit systemischer Sklerose (SSc-ILD)) sind folgende Arzneimittel zugelassen: Methylprednisolon, Prednisolon, Prednison.

zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommen in der Behandlung von chronischen progredient fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen grundsätzlich Maßnahmen zur Unterstützung der Atemfunktion (Langzeit-Sauerstofftherapie, Pulmonale Rehabilitation, Physikalische Therapie (i.S. der Heilmittel-RL)) in Frage.

Eine Lungentransplantation kommt für Patienten mit chronischen progredient fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen grundsätzlich als Therapieoption in Betracht. Vor dem Hintergrund, dass es sich bei chronischen progredient fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen überwiegend um eine Erkrankung des höheren Lebensalters handelt, 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 Patienten laut vorliegendem Anwendungsgebiet ausgegangen werden.

zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

Für den Wirkstoff Nintedanib wurde für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose mit Beschluss vom 17.10.2019 ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen bestimmt.

Für den Wirkstoff Pirfenidon wurde für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit leichter bis mittelschwerer idiopathischer Lungenfibrose mit Beschluss vom 15.03.2012 ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt.

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Indikation wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet. 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. Für erwachsene Patienten mit anderen chronischen progredient fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen stehen die oben genannten medikamentösen und nicht-medikamentösen Therapieoptionen zur Verfügung. In der vorliegenden Evidenz werden symptomatische Therapien der chronischen progredient fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen zur Unterstützung der Atemfunktion, z. B. durch Physikalische Therapie empfohlen. Bei anderen chronischen progredient fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen erfolgt die Behandlung patientenindividuell zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität im Sinne von Best-Supportive-Care (BSC).

In der klinischen Praxis werden zur Behandlung von Patienten mit chronischer PF-ILD, zusätzlich zur Behandlung im Sinne einer BSC, immunmodulatorische Wirkstoffe als mögliche Therapieoptionen eingesetzt. Immunmodulatorische Wirkstoffe sind für das vorliegende Anwendungsgebiet nicht spezifisch zugelassen, können jedoch ggf. zur Behandlung im Rahmen einer Grunderkrankung wie z.B. der rheumatoiden Arthritis angezeigt sein. Soweit diese immunmodulatorischen Wirkstoffe für die PF-ILD eingesetzt werden, besteht somit eine Diskrepanz zwischen den in der Indikation zugelassenen und in der Versorgung verwendeten Arzneimitteln. Der Anteil der eingesetzten immunmodulatorischen Therapien in der klinischen Praxis ist in der vorliegenden Indikation aufgrund der fehlenden Zulassung in Deutschland eher gering. Nach Überprüfung der vorliegenden Evidenz lassen sich keine generellen Empfehlungen für die Behandlung der chronischen PF-ILD selbst durch immunmodulatorische Wirkstoffe ableiten.

Insgesamt hält es der G-BA daher für sachgerecht, von der Berücksichtigung der immunmodulatorischen Wirkstoffe bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzusehen.

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

### **2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Nintedanib wie folgt bewertet:

Erwachsene Patienten mit anderen chronischen progredient fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen (ILDs)

Hinweis für einen geringen Zusatznutzen

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Nintedanib zur Behandlung erwachsener Patienten mit anderen chronischen progredient fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen (PF-ILDs) wurde die zulassungsbegründende RCT INBUILD herangezogen.

Bei der Studie INBUILD handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelt verblindete Phase-III-Studie. In der Studie INBUILD wurden insgesamt 663 Patienten im Verhältnis 1:1 auf den Interventionsarm (Nintedanib + Best-Supportive-Care (BSC); N=332) oder den Vergleichsarm (Placebo + BSC; N=331) randomisiert.

In die Studie INBUILD wurden Patienten mit chronischer PF-ILD eingeschlossen, die definiert war durch Merkmale einer diffus fibrosierenden Lungenerkrankung in > 10% des Lungenvolumens diagnostiziert mittels hochauflösender Computer-Tomografie (HRCT). Die eingeschlossenen Patienten mussten innerhalb von 24 Monaten vor dem Screening trotz einer patientenindividuellen Therapie, eine Verschlechterung der Lungenfunktion und

respiratorischen Symptome oder ein Fortschreiten fibrotischer Veränderungen der Lunge in bildgebenden Verfahren aufzeigen. Diese Kriterien waren definiert durch eine Abnahme der forcierten Vitalkapazität (FVC) von  $\geq 10$  % des Sollwertes, bzw. eine FVC-Abnahme von  $\geq 5$  % bis  $< 10$  % des Sollwertes in Kombination mit einer Zunahme der respiratorischen Symptome, bzw. eine FVC-Abnahme von  $\geq 5$  % bis  $< 10$  % des Sollwertes in Kombination mit einer Zunahme der fibrotischen Veränderungen in den bildgebenden Verfahren des Thorax, bzw. eine Zunahme der respiratorischen Symptome sowie der fibrotischen Veränderungen in den bildgebenden Verfahren des Thorax. Weitere Einschlusskriterien waren eine Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität (DLCO) von 30 bis 80 % des Sollwertes und eine FVC von  $\geq 45$  % des Sollwertes.

Nintedanib ist zur Behandlung anderer chronischer progredient fibrosierender interstitieller Lungenerkrankungen (PF-ILDs) zugelassen. Die PF-ILD umfasst unterschiedliche Grunderkrankungen, deren Gemeinsamkeit das Auftreten einerILD mit einem progredient fibrosierenden Phänotyp ist. Davon umfasst ist grundsätzlich eine hohe Anzahl vonILDs als Grunderkrankung. Die Studienpopulation der Studie INBUILD umfasst nur einen Teil von möglichen Grunderkrankungen der PF-ILD (z.B. allergische Alveolitis, autoimmun-assoziierteILD, idiopathische nicht spezifische interstitielle Pneumonie, nicht klassifizierbare idiopathische interstitielle Pneumonie).

Nicht alle Formen vonILD mit progressivem Verlauf sind in der Studie INBUILD ausreichend repräsentiert. Es ist unklar, ob bestimmte Grunderkrankungen z.B. die Sarkoidose und Patienten mit Expositions-assoziierten Lungenerkrankungen in ausreichendem Maße abgebildet sind.

Patienten mit der Diagnose Idiopathische Lungenfibrose (IPF) wurden von der Studie ausgeschlossen. Patienten, die mit bestimmten immunmodulatorischen Arzneimitteln behandelt wurden (Azathioprin, Ciclosporin, Tacrolimus, Rituximab, Cyclophosphamid, Mycophenolat-Mofetil, orale Kortikosteroide einer Dosis über  $>20\text{mg/d}$ ) wurden nicht in die Studie eingeschlossen.

Aus den vorgelegten Daten im Dossier geht hervor, dass die Patienten der Studie INBUILD zum Studieneinschluss und im Studienverlauf eine adäquate medikamentöse symptomatische Therapie im Sinne von Best-Supportive-Care erhielten.

Die Behandlung mit Nintedanib erfolgte in der Studie INBUILD gemäß Fachinformation mit der 2-mal täglichen 150 mg Dosierung.

Die Behandlungsdauer der Patienten der Studie INBUILD beträgt 52 Wochen. Nach Erreichen der 52 Wochen verblieben die Patienten verblindet in der Studie und wurden weiter behandelt, bis der letzte randomisierte Studienteilnehmer die Behandlung von 52 Wochen beendet hatte.

Primärer Endpunkt war in der Studie INBUILD die jährliche Abnahme der forcierten Vitalkapazität (FVC). Darüber hinaus wurden in der Studie INBUILD Endpunkte der Kategorie Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer legte für alle patientenrelevanten Endpunkte der Studie INBUILD Auswertungen zu Woche 52 sowie zur Gesamtstudiendauer (=Studienende) vor.

Der längere Beobachtungszeitraum wird unter Berücksichtigung der vorliegenden chronischen Erkrankung als sinnvoll erachtet. Für Auswertungen zu Endpunkten der Kategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen werden daher jeweils die Daten zur Gesamtstudiendauer berücksichtigt. Für die Auswertungen der patientenberichteten Endpunkte (PROs) werden die 52-Wochen Daten herangezogen, da für die Analysen über die Gesamtstudiendauer zu individuellen Zeitpunkten eine eingeschränkte Validität vorliegt.

## Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

### Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich in der Studie INBUILD kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Damit ist ein Zusatznutzen von Nintedanib + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC für den Endpunkt Mortalität nicht belegt.

### Morbidität

#### *Jährliche Abnahme der forcierten Vitalkapazität (FVC)*

Der Endpunkt jährliche Abnahme der forcierten Vitalkapazität (FVC) wurde in der Studie INBUILD als primärer Endpunkt zu Woche 52 erhoben.

Für den Endpunkt jährliche FVC-Abnahme [ml] zeigte sich in der Studie INBUILD ein statistisch signifikanter Vorteil von Nintedanib + BSC gegenüber Placebo + BSC.

Bei der FVC handelt es sich um ein Surrogat. Die vom pharmazeutischen Unternehmer zur Surrogatvalidierung für den patientenrelevanten Endpunkt Mortalität vorgelegten Daten sind aufgrund von Mängeln bei der Informationsbeschaffung und aufgrund von methodischen Mängeln nicht ausreichend, um auf Basis der FVC einen Zusatznutzen für den Endpunkt Mortalität abzuleiten.

Die Darstellung der Ergebnisse zu diesem Endpunkt erfolgt wegen der nicht ausreichenden Validierung lediglich ergänzend.

#### *Akute Exazerbationen oder Tod*

Akute Exazerbationen stellen einen klinisch relevanten Endpunkt dar und sind als patientenrelevant anzusehen.

In der Studie INBUILD wurden sowohl der kombinierte Endpunkt akute Exazerbationen oder Tod als auch akute Exazerbationen als separater Endpunkt ausgewertet. Für die Nutzenbewertung wird der kombinierte Endpunkt herangezogen, da die beiden Komponenten Exazerbation oder Tod im vorliegenden Fall als hinreichend ähnlich bezüglich ihres Schweregrades angesehen werden.

Für den kombinierten Endpunkt akute Exazerbation oder Tod wurde zum Studienende ein statistisch signifikanter Vorteil von Nintedanib + BSC gegenüber Placebo + BSC festgestellt.

#### *Symptomatik (King`s Brief Interstitial Lung Disease (K-BILD))*

K-BILD ist ein Patient-Reported Outcome Instrument, das zur Bewertung des Gesundheitszustandes speziell bei ILD entwickelt worden ist und aus 15 Items besteht, die sich über drei Domänen (Luftnot und Aktivität, psychologische Aspekte und thorakale Beschwerden) verteilen.

Für den Endpunkt Symptomatik, erhoben mittels K-BILD-Gesamtscore, zeigte sich in der Studie INBUILD kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

#### *Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)*

Die Selbsteinschätzung des allgemeinen Gesundheitszustandes der Patienten wurde in der Studie INBUILD mittels der visuellen Analogskala (VAS) des Fragebogens EQ-5D als Veränderung zu Woche 52 gegenüber Studienbeginn erfasst.

Für den Endpunkt EQ-5D VAS zur Erfassung des Gesundheitszustands zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

## Lebensqualität

Die Lebensqualität der erwachsenen Patienten mit einer chronischen PF-ILD wurde in der Studie INBUILD mit Hilfe der Instrumente Living with Pulmonary Fibrosis (L-PF) und Pulmonary Fibrosis Impact on Quality of Life Scale (PF-IQOLS) erfasst.

### *Pulmonary Fibrosis Impact on Quality of Life Scale (PF-IQOLS)*

Der PF-IQOLS ist ein generischer Fragebogen, der die negativen Auswirkungen von Erkrankungen und deren Behandlung auf die Lebensqualität bei chronischen Erkrankungen erfassen kann. Der PF-IQOLS leitet sich von der Flanagan's Quality of Life Scale (QOLS) ab und umfasst dieselben 16 Dimensionen. Für das Anwendungsgebiet Asthma wurde die QOLS erstmalig angepasst und validiert (A-IQOLS). Jede Dimension wird von der Patientin bzw. dem Patienten auf einer 5-Punkte-Likert-Skala eingeschätzt. Der PF-IQOLS Summenscore berechnet sich aus dem Mittelwert über die einzelnen Dimensionen.

Dieser Fragebogen kann aufgrund fehlender Informationen hinsichtlich seiner Validität derzeit nicht abschließend beurteilt werden.

### *Living with Pulmonary Fibrosis (L-PF)*

Der L-PF-Fragebogen leitet sich aus den für L-IPF ab, welcher für Patienten mit IPF entwickelt wurde und wiederum eine Weiterentwicklung des Fragebogens A Tool to Assess Quality of Life in IPF (ATAQ-IPF) darstellt. Der L-PF umfasst 44 Items und unterteilt sich in die Module Symptomatik (23 Items) und Impact (21 Items). Im Symptomatik-Modul werden sowohl körperliche Tätigkeit sowie deren Vermeidung innerhalb der letzten 24 Stunden abgebildet. Aus dem Symptomatik-Modul lassen sich Scores zu Dyspnoe, Husten und Fatigue berechnen. Das Impact-Modul liefert hingegen nur einen Score. Aus diesen einzelnen Scores wird der Gesamtscore gebildet, welcher Werte zwischen 0 und 100 annimmt, wobei ein höherer Wert einer stärkeren Beeinträchtigung entspricht.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen basieren auf der 44 Items umfassenden Version 1.0 des Fragebogens L-PF. Dieser Fragebogen wird als nicht ausreichend validiert angesehen.

Zudem liegen die seitens des pharmazeutischen Unternehmers im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Auswertungen zu den verschiedenen Responsekriterien unvollständig vor. Zur Responseschwelle 15 % der Skalenspannweite fehlen Auswertungen zum Score Fatigue als Subscore des Symptomatik-Moduls. Insgesamt sind die Auswertungen zum L-PF daher für die vorliegende Bewertung nicht verwertbar.

## Nebenwirkungen

Für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) zeigte sich in der Studie INBUILD kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Nintedanib + BSC und Placebo + BSC.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs wurde in der Studie INBUILD ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Nintedanib + BSC gegenüber von Placebo + BSC festgestellt, der maßgeblich durch Diarrhöen bedingt wurde. Mit Ausnahme der Diarrhöen liegen keine Informationen zum Schweregrad der UEs, die zum Therapieabbruch geführt haben, vor.

Bei den spezifischen UEs wurde in der Studie INBUILD für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Systemorganklasse (SOC)) ein statistisch signifikanter Nachteil von Nintedanib + BSC gegenüber Placebo + BSC festgestellt. Dieser Effekt wird maßgeblich durch

den in dieser SOC enthaltenen PT (Preferred Term) Diarrhö bedingt, für den ebenfalls ein statistisch signifikanter Nachteil von Nintedanib + BSC gegenüber Placebo + BSC festgestellt wurde.

Zudem zeigte sich ein statistisch signifikanter Nachteil für den in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen enthaltenen PT Appetit vermindert. Für den Endpunkt Appetit vermindert zeigte sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter. Für Patienten  $\geq 65$  lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor. Für Patienten  $< 65$  ergab sich ein statistisch signifikanter Nachteil von Nintedanib gegenüber BSC.

Für den Endpunkt Leber- und Gallenerkrankungen (SOC) wurde in der Studie INBUILD ein statistisch signifikanter Nachteil von Nintedanib + BSC gegenüber Placebo + BSC festgestellt.

Die UEs im SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts sowie im PT Appetit vermindert waren jeweils zum überwiegenden Teil nicht schwerwiegend. Die UEs im PT Diarrhö (CTCAE  $\geq 3$ ) und im SOC Leber- und Gallenerkrankungen werden hingegen als schwerwiegende Nebenwirkungen eingestuft.

In der Kategorie Nebenwirkungen ergeben sich insgesamt negative Effekte für Nintedanib gegenüber BSC.

### Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Nintedanib zur Behandlung erwachsener Patienten mit anderen chronischen progredient fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen (PF-ILDs), wurde die randomisierte, kontrollierte, doppelt verblindete Phase-III-Studie INBUILD vorgelegt. Aus der Studie INBUILD ergeben sich Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität sowie zu Nebenwirkungen.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich in der Studie INBUILD kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Kategorie Morbidität wurde für den kombinierten Endpunkt akute Exazerbation oder Tod ein statistisch signifikanter Vorteil von Nintedanib + BSC gegenüber Placebo + BSC festgestellt.

Für den Endpunkt Symptomatik, erhoben mittels K-BILD-Gesamtscore, zeigte sich in der Studie INBUILD kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für den Endpunkt EQ-5D VAS zur Erfassung des Gesundheitszustands zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Kategorie Lebensqualität wurden keine verwertbaren Daten vorgelegt.

In der Kategorie Nebenwirkungen zeigte sich für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) in der Studie INBUILD kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Nintedanib + BSC und Placebo + BSC.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs wurde in der Studie INBUILD ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Nintedanib + BSC gegenüber von Placebo + BSC festgestellt, der maßgeblich durch Diarrhöen bedingt wurde.

Bei den spezifischen UEs wurde in der Studie INBUILD für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Systemorganklasse (SOC)) ein statistisch signifikanter Nachteil von Nintedanib + BSC gegenüber Placebo + BSC festgestellt. Dieser Effekt wird maßgeblich durch den in dieser SOC enthaltenen PT (Preferred Term) Diarrhö bedingt, für den ebenfalls ein statistisch signifikanter Nachteil von Nintedanib + BSC gegenüber Placebo + BSC festgestellt wurde.

Zudem zeigte sich ein statistisch signifikanter Nachteil für den in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen enthaltenen PT Appetit vermindert. Für den Endpunkt Appetit vermindert zeigte sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter. Für Patienten  $\geq 65$  lag

kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor. Für Patienten < 65 ergab sich ein statistisch signifikanter Nachteil von Nintedanib gegenüber BSC.

Für den Endpunkt Leber- und Gallenerkrankungen (SOC) wurde in der Studie INBUILD ein statistisch signifikanter Nachteil von Nintedanib + BSC gegenüber Placebo + BSC festgestellt.

In der Kategorie Nebenwirkungen ergeben sich insgesamt negative Effekte für Nintedanib gegenüber BSC.

Unter Abwägung der vorliegenden Daten kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass ein geringer Zusatznutzen von Nintedanib gegenüber BSC für die Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer PF-ILD vorliegt.

Im Ergebnis stellt der G-BA auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung, der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung für erwachsene Patienten mit chronischer PF-ILD, für die Behandlung mit Nintedanib einen geringen Zusatznutzen fest.

#### Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die Bewertung des Zusatznutzens von Nintedanib zur Behandlung anderer chronischer progredient fibrosierender interstitieller Lungenerkrankungen (ILDs) erfolgt auf Basis der RCT INBUILD. Das Verzerrungspotenzial wird für die vorgelegte Studie INBUILD auf Studienebene als niedrig eingestuft. Ebenso wird das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse für alle in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkte als niedrig eingestuft.

In der Gesamtschau resultiert bezüglich der Aussagesicherheit ein Hinweis für einen Zusatznutzen.

#### **2.1.4 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Nintedanib (Ofev®). Die Orphan Designation von Ofev® aus dem Gemeinschafts-register für Arzneimittel für seltene Leiden wurde zurückgenommen. Zudem hat Ofev® die 50 Mio. Euro Umsatzgrenze überschritten.

Nintedanib wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung anderer chronischer progredient fibrosierender interstitieller Lungenerkrankungen (PF-ILDs). Der vorliegende Beschluss bezieht auf die Behandlung erwachsener Patienten mit anderen chronischen PF-ILDs *[ausgenommen idiopathische Lungenfibrose (IPF) und interstitielle Lungenerkrankung mit systemischer Sklerose (SSc-ILD)]*.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Best-Supportive-Care bestimmt.

Für die Nutzenbewertung von Nintedanib zur Behandlung erwachsener Patienten mit anderen chronischen PF-ILDs, wurde die randomisierte, kontrollierte, doppelt verblindete Phase-III-Studie INBUILD vorgelegt. Aus der Studie INBUILD ergeben sich Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität sowie zu Nebenwirkungen.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich in der Studie INBUILD kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Kategorie Morbidität wurde für den kombinierten Endpunkt akute Exazerbation oder Tod ein statistisch signifikanter Vorteil von Nintedanib + BSC gegenüber Placebo + BSC festgestellt.

Für den Endpunkt Symptomatik, erhoben mittels K-BILD-Gesamtscore, zeigte sich in der Studie INBUILD kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für den Endpunkt EQ-5D VAS zur Erfassung des Gesundheitszustands zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Kategorie Lebensqualität wurden keine verwertbaren Daten vorgelegt.

In der Kategorie Nebenwirkungen zeigte sich für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) in der Studie INBUILD kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Nintedanib + BSC und Placebo + BSC.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs wurde in der Studie INBUILD ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Nintedanib + BSC gegenüber von Placebo + BSC festgestellt, der maßgeblich durch Diarrhöen bedingt wurde.

Im Detail zeigten sich negative Effekte von Nintedanib + BSC gegenüber Placebo + BSC bei den spezifischen UEs.

In der Kategorie Nebenwirkungen ergeben sich insgesamt negative Effekte für Nintedanib gegenüber BSC.

Unter Abwägung der vorliegenden Daten kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass ein geringer Zusatznutzen von Nintedanib gegenüber BSC für die Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer PF-ILD vorliegt.

In der Gesamtschau wird für Nintedanib zur Behandlung anderer chronischer progredient fibrosierender interstitieller Lungenerkrankungen ein Hinweis für einen geringen Zusatznutzen von Nintedanib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC abgeleitet.

## **2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der pharmazeutische Unternehmer geht von 4.457-11.416 GKV-versicherter Patienten in der Zielpopulation aus. Insgesamt ist die vom pharmazeutischen Unternehmer angegebene Spanne mit erheblichen Unsicherheiten verbunden. Dies liegt darin begründet, dass die der Schätzung im Dossier zugrunde gelegte Prävalenzangabe für ILDs nur sehr eingeschränkt für die Herleitung der Zielpopulation geeignet ist, da diese gemäß der IQWiG Nutzenbewertung verschiedene Kriterien einer Prävalenz nicht erfüllt (u. a. sind inzidente Patientinnen und Patienten nicht beinhaltet und verstorbene mit umfasst. Darüber hinaus wurden einige Diagnosen nicht berücksichtigt, die mit einer ILD einhergehen können).

Die hier genannte Spanne wird aufgrund der begrenzten Datenlage trotz der Unsicherheiten abgebildet.

## **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: 16. Dezember 2020):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/ofev-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/ofev-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Nintedanib soll nur durch in der Therapie von Patienten mit chronischen progredient fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen erfahrene Fachärzte erfolgen.

## 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Januar 2021).

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Ist die Therapiedauer nicht begrenzt, bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

### Behandlungsdauer:

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.

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

### Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Nintedanib	150 mg	300 mg	2 x 150 mg	365	730 x 150 mg
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
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.

#### **Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Nintedanib 150 mg	60 WKA	3.264,00 €	1,77 €	0,00 €	3.262,23 €
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				
Abkürzungen: WKA = Weichkapseln					

Stand Lauer-Taxe: 15. Januar 2021

#### 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, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

### **3. Bürokratiekosten**

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 21. Juni 2016 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Es fand eine Überprüfung der durch den G-BA-festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 28. Juli 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu festgelegt.

Am 6. August 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Nintedanib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 7. August 2020 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. November 2020 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 16. November 2020 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 7. Dezember 2020.

Die mündliche Anhörung fand am 21. Dezember 2020 statt.

Mit Schreiben vom 22. Dezember 2020 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 22. Januar 2021 übermittelt.

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 Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 26. Januar 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 4. Februar 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

## Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	21. Juni 2016	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	28. Juli 2020	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	16. Dezember 2020	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	21. Dezember 2020	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	5. Januar 2021 19. Januar 2021	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	26. Januar 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	4. Februar 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 4. Februar 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## **5. Beschluss**

Vom 4. Februar 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 4. Februar 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die durch die Bekanntmachung am 4. Februar 2021 (BAnz AT 17.03.2021 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

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

## **Nintedanib**

Beschluss vom: 4. Februar 2021  
In Kraft getreten am: 4. Februar 2021  
BAnz AT 23.03.2021 B2

### **Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 13. Juli 2020):**

Ofev wird außerdem angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung anderer chronischer progredient fibrosierender interstitieller Lungenerkrankungen (ILDs).

### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 04.02.2021):**

Ofev wird außerdem angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung anderer chronischer progredient fibrosierender interstitieller Lungenerkrankungen (ILDs) *[ausgenommen idiopathische Lungenfibrose (IPF) und interstitielle Lungenerkrankung mit systemischer Sklerose (SSc-ILD)]*.

## **1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Erwachsene Patienten mit anderen chronischen progredient fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen (ILDs)

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- Best-Supportive-Care

Als Best-Supportive-Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, Patienten-individuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

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

Hinweis für einen geringen Zusatznutzen

### **Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>2</sup>**

Erwachsene Patienten mit anderen chronischen progredient fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen (ILDs)

---

<sup>2</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A20-71) und dem Addendum (A20-124) sofern nicht anders indiziert.

## Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Morbidität	↑	Vorteil für akute Exazerbationen oder Tod
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n.b.	Die vorgelegten Daten sind nicht bewertbar.
Nebenwirkungen	↓	Nachteil im Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund UE, sowie im Detail bei den spezifischen UEs
<p>Erläuterungen:</p> <p>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p> <p>∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.</p> <p>n. b.: nicht bewertbar</p>		

Studie INBUILD (RCT; Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC)

Studie INBUILD Endpunktkategorie Endpunkt	Nintedanib + BSC		Placebo + BSC		Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC  HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>Mortalität (Gesamtstudiendauer)<sup>a)</sup></b>					
Gesamtüberleben	332	n. e. 36 (10,8)	331	n. e. 45 (13,6)	0,78 [0,50; 1,21]; 0,259
<b>Morbidität (Gesamtstudiendauer)<sup>a)</sup></b>					
akute Exazerbation oder Tod	332	n. e. 46	331	n. e. 65	0,67 [0,46; 0,98]; 0,039
akute Exazerbation	332	k. A. 23 (6,9)	331	k. A. 35 (10,6)	0,63 [0,37; 1,07]; 0,087

Studie INBUILD Endpunktkategorie Endpunkt	Nintedanib + BSC			Placebo + BSC			Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC  MD [95 %-KI]; p-Wert
	N <sup>b)</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änder- ung zu Woche 52 MW (SE)	N <sup>b)</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 MW (SE)	
<b>Morbidität (52 Wochen)</b>							
Symptomatik (K-BILD Gesamtscore <sup>c)</sup> )	332	52,5 (11,0)	0,6 (0,6)	330	52,3 (9,9)	-0,8 (0,6)	1,34 [-0,31; 2,98]; 0,112
Gesundheits- zustand (EQ-5D VAS <sup>c)</sup> )	331	64,7 (20,0)	0,5 (1,0)	330	62,9 (19,6)	-2,2 (1,0)	2,62 [-0,03; 5,28]; 0,053

Studie INBUILD Endpunkt- kategorie Endpunkt	Nintedanib + BSC			Placebo + BSC			Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC  MD (SE) [95 %-KI]; p-Wert		
	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	Jährl. Ab- nahme MW (SE)	N	Werte Studien- beginn MW (SD)		Woche 52 MW (SD)	Jährl. Ab- nahme MW (SE)
<b>Morbidität</b>									
Jährliche Abnahme der forcierten Vitalkapazität (FVC) [ml] <sup>3</sup> (ergänzend dargestellt)									
	332	2340,1 (740,2)	2271,8 (783,0)	-80,82 (15,07)	331	2321,1 (728,0)	2157,8 (733,0)	-187,78 (14,84)	106,96 (21,15) [65,42; 148,50]; < 0,001

Studie INBUILD Endpunktkategorie Endpunkt	Nintedanib + BSC	Placebo + BSC	Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (52 Wochen)</b>			
keine verwertbaren Daten <sup>d)</sup>			

Studie INBUILD Endpunkt- kategorie Endpunkt	Nintedanib + BSC		Placebo + BSC		Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC  RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>Nebenwirkungen (Gesamtstudiendauer)<sup>a)</sup></b>					
UEs <sup>e)</sup> (ergänzend dargestellt)	332	326 (98,2)	331	308 (93,1)	–
SUEs <sup>e)</sup>	332	140 (42,2)	331	151 (45,6)	0,92 [0,78; 1,10]; 0,530
Abbruch wegen UEs	332	73 (22,0)	331	48 (14,5)	1,52 [1,09; 2,11]; 0,013
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts <sup>f)</sup> (SOC, UEs)	332	279 (84,0)	331	164 (49,5)	1,70 [1,51; 1,91]; < 0,001

<sup>3</sup> Daten aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.

Studie INBUILD Endpunkt- kategorie Endpunkt	Nintedanib + BSC		Placebo + BSC		Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Diarrhö (PT, schwere UEs <sup>g)</sup> )	332	33 (9,9)	331	6 (1,8)	5,48 [2,33; 12,91]; < 0,001
Leber- und Gallen- erkrankungen <sup>h)</sup> (SOC, SUEs)	332	12 (3,6)	331	4 (1,2)	2,99 [0,97; 9,18]; 0,044
Appetit vermindert (PT, UEs)	332	54 (16,3)	331	23 (6,9)	2,34 [1,47; 3,72]; < 0,001
<p>a) Zeitpunkt, an dem die letzte randomisierte Teilnehmerin / der letzte randomisierte Teilnehmer die vorgesehene Behandlungsdauer von 52 Wochen beendet hatte.</p> <p>b) Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Wert zu Studienbeginn. Vermutlich entspricht dies der Anzahl an Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden.</p> <p>c) Höhere (zunehmende) Werte bedeuten geringere Symptomatik/ besseren Gesundheitszustand; positive Effekte ([Nintedanib + BSC] – [Placebo + BSC]) bedeuten einen Vorteil für Nintedanib + BSC.</p> <p>d) Die Validität des PF-IQOLS konnte nicht hinreichend beurteilt werden. Der L-PF Fragebogen wird als nicht ausreichend validiert angesehen.</p> <p>e) ohne Berücksichtigung von akuten Exazerbationen</p> <p>f) PTs, die innerhalb der SOC bei <math>\geq 10</math> % Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind: Abdominalschmerz, Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen.</p> <p>g) angelehnt an die Operationalisierung der CTCAE-Grad <math>\geq 3</math></p> <p>h) PTs, die innerhalb der SOC bei <math>\geq 10</math> Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind: Leberfunktion anomal</p> <p>BSC: Best supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; ILD: interstitielle Lungenerkrankung; K-BILD: King's Brief Interstitial Lung Disease Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; L-PF: Living with Pulmonary Fibrosis; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugte Benennung; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>					

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

Erwachsene Patienten mit anderen chronischen progredient fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen (ILDs)

ca. 4500- 11.400 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: 16. Dezember 2020):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/ofev-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/ofev-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Nintedanib soll nur durch in der Therapie von Patienten mit chronischen progredient fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen erfahrene Fachärzte erfolgen.

### 4. Therapiekosten

#### Jahrestherapiekosten:

Erwachsene Patienten mit anderen chronischen progredient fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen (ILDs)

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Nintedanib	39690,47 €
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Tabax: 15. Januar 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 4. Februar 2021 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 4. Februar 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## 6. Anhang

### 6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



**Bundesanzeiger**

Herausgegeben vom  
Bundesministerium der Justiz  
und für Verbraucherschutz  
[www.bundesanzeiger.de](http://www.bundesanzeiger.de)

**Bekanntmachung**

Veröffentlicht am Dienstag, 23. März 2021  
BAnz AT 23.03.2021 B2  
Seite 1 von 4

## Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung  
eines Beschlusses 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:  
andere chronische progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankungen [PF-ILDs])**

**Vom 4. Februar 2021**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 4. Februar 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die durch die Bekanntmachung vom 4. Februar 2021 (BAnz AT 17.03.2021 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

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

#### **Nintedanib**

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 13. Juli 2020):

Ofev wird außerdem angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung anderer chronischer progredient fibrosierender interstitieller Lungenerkrankungen (ILDs).

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 4. Februar 2021):

Ofev wird außerdem angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung anderer chronischer progredient fibrosierender interstitieller Lungenerkrankungen (ILDs) *[ausgenommen idiopathische Lungenfibrose (IPF) und interstitielle Lungenerkrankung mit systemischer Sklerose (SSc-ILD)]*.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene Patienten mit anderen chronischen progredient fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen (ILDs)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

– Best-Supportive-Care

Als Best-Supportive-Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, Patienten-individuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.



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

Hinweis für einen geringen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>1</sup>

Erwachsene Patienten mit anderen chronischen progredient fibrosierenden interstiellen Lungenerkrankungen (ILDs)

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Morbidität	↑	Vorteil für akute Exazerbationen oder Tod
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Die vorgelegten Daten sind nicht bewertbar.
Nebenwirkungen	↓	Nachteil im Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund UE, sowie im Detail bei den spezifischen UEs

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 für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

Studie INBUILD (RCT; Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC)

Studie INBUILD Endpunktkategorie Endpunkt	Nintedanib + BSC		Placebo + BSC		Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC		
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)			
<b>Mortalität (Gesamtstudiendauer)<sup>a</sup></b>							
Gesamtüberleben	332	n. e. 36 (10,8)	331	n. e. 45 (13,6)	0,78 [0,50; 1,21]; 0,259		
<b>Morbidität (Gesamtstudiendauer)<sup>a</sup></b>							
akute Exazerbation oder Tod	332	n. e. 46	331	n. e. 65	0,67 [0,46; 0,98]; 0,039		
akute Exazerbation	332	k. A. 23 (6,9)	331	k. A. 35 (10,6)	0,63 [0,37; 1,07]; 0,087		
Studie INBUILD Endpunktkategorie Endpunkt	Nintedanib + BSC			Placebo + BSC			Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC
	N <sup>b</sup>	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 MW (SE)	N <sup>b</sup>	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 MW (SE)	
<b>Morbidität (52 Wochen)</b>							
Symptomatik (K-BILD Gesamtscore <sup>c</sup> )	332	52,5 (11,0)	0,6 (0,6)	330	52,3 (9,9)	-0,8 (0,6)	1,34 [-0,31; 2,98]; 0,112
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS <sup>c</sup> )	331	64,7 (20,0)	0,5 (1,0)	330	62,9 (19,6)	-2,2 (1,0)	2,62 [-0,03; 5,28]; 0,053

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A20-71) und dem Addendum (A20-124) sofern nicht anders indiziert.



Studie INBUILD Endpunktkategorie Endpunkt	Nintedanib + BSC				Placebo + BSC				Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC MD (SE) [95 %-KI]; p-Wert
	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	Jährl. Abnahme MW (SE)	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	Jährl. Abnahme MW (SE)	
<b>Morbidität</b>									
Jährliche Abnahme der forcierten Vitalkapazität (FVC) [ml] <sup>2</sup> (ergänzend dargestellt)									
	332	2 340,1 (740,2)	2 271,8 (783,0)	-80,82 (15,07)	331	2 321,1 (728,0)	2 157,8 (733,0)	-187,78 (14,84)	106,96 (21,15) [65,42; 148,50]; < 0,001

Studie INBUILD Endpunktkategorie Endpunkt	Nintedanib + BSC	Placebo + BSC	Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (52 Wochen)</b>			
keine verwertbaren Daten <sup>d</sup>			

Studie INBUILD Endpunktkategorie Endpunkt	Nintedanib + BSC		Placebo + BSC		Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>Nebenwirkungen (Gesamtstudiendauer)<sup>a</sup></b>					
UEs <sup>g</sup> (ergänzend dargestellt)	332	326 (98,2)	331	308 (93,1)	-
SUEs <sup>g</sup>	332	140 (42,2)	331	151 (45,6)	0,92 [0,78; 1,10]; 0,530
Abbruch wegen UEs	332	73 (22,0)	331	48 (14,5)	1,52 [1,09; 2,11]; 0,013
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts <sup>f</sup> (SOC, UEs)	332	279 (84,0)	331	164 (49,5)	1,70 [1,51; 1,91]; < 0,001
Diarrhö (PT, schwere UEs <sup>g</sup> )	332	33 (9,9)	331	6 (1,8)	5,48 [2,33; 12,91]; < 0,001
Leber- und Gallen- erkrankungen <sup>h</sup> (SOC, SUEs)	332	12 (3,6)	331	4 (1,2)	2,99 [0,97; 9,18]; 0,044
Appetit vermindert (PT, UEs)	332	54 (16,3)	331	23 (6,9)	2,34 [1,47; 3,72]; < 0,001

a Zeitpunkt, an dem die letzte randomisierte Teilnehmerin/der letzte randomisierte Teilnehmer die vorgesehene Behandlungsdauer von 52 Wochen beendet hatte.

b Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Wert zu Studienbeginn. Vermutlich entspricht dies der Anzahl an Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden.

c Höhere (zunehmende) Werte bedeuten geringere Symptomatik/- besseren Gesundheitszustand; positive Effekte ([Nintedanib + BSC] - [Placebo + BSC]) bedeuten einen Vorteil für Nintedanib + BSC.

d Die Validität des PF-IQOLS konnte nicht hinreichend beurteilt werden. Der L-PF Fragebogen wird als nicht ausreichend validiert angesehen.

e ohne Berücksichtigung von akuten Exazerbationen

f PTs, die innerhalb der SOC bei  $\geq 10\%$  Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind: Abdominalschmerz, Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen.

g angelehnt an die Operationalisierung der CTCAE-Grad  $\geq 3$

h PTs, die innerhalb der SOC bei  $\geq 10\%$  Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind: Leberfunktion anomal

<sup>2</sup> Daten aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.



BSC: Best supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; ILD: interstitielle Lungenerkrankung; K-BILD: King's Brief Interstitial Lung Disease Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; L-PF: Living with Pulmonary Fibrosis; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugte Benennung; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

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

Erwachsene Patienten mit anderen chronisch progredienten fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen (ILDs)

ca. 4 500 bis 11 400 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: 16. Dezember 2020):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/ofev-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/ofev-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Nintedanib soll nur durch in der Therapie von Patienten mit chronischen progredient fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen erfahrene Fachärzte erfolgen.

### 4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene Patienten mit anderen chronisch progredienten fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen (ILDs)

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
<b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>	
Nintedanib	39 690,47 €
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>	
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 15. Januar 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 4. Februar 2021 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 4. Februar 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 6. August 2020 ein Dossier zum Wirkstoff Nintedanib eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 16. November 2020 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 22. Januar 2021 übermittelt.

### **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 sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung 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 Ärztesellschaften 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: Chronische progredient fibrosierend



## Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nintedanib (Neues Anwendungsgebiet: Chronische progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankungen)

### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Nintedanib
- **Handelsname:** Ofev®
- **Therapeutisches Gebiet:** chronisch fibrosierende interstitielle Lungenerkrankung mit progressivem Phänotyp (Krankheiten des Atmungssystems)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
- **Orphan Drug:** ja

### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.08.2020
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 16.11.2020
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 07.12.2020
- **Beschlussfassung:** Anfang Februar 2020
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

### Bemerkungen

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

Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V (Überschreitung der 50 Millionen-Euro-Umsatzgrenze)

### ! Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt. Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

### Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2020-08-15-D-568)

#### Modul 1

(PDF 687,15 kB)

#### Modul 2

(PDF 823,42 kB)

#### Modul 3

(PDF 2,24 MB)

#### Modul 4

(PDF 8,27 MB)

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/578/>

16.11.2020 - Seite 1 von 4

## Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nintedanib (Neues Anwendungsgebiet: Chronische progredient fibrosierend Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 1.95 MB)

### Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Nintedanib (Ofev®)

Ofev wird außerdem angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung anderer chronischer progredient fibrosierender interstieller Lungenerkrankungen (ILDs) (siehe Abschnitt 5.1).

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene Patienten mit anderen (außer IPF und SSc-ILD) chronisch progredienten fibrosierenden interstiellen Lungenerkrankungen mit progressiven Phänotyp (PF-ILDs)

- Best Supportive Care

*Als Best-Supportive-Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, Patienten-individuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.*

#### Hinweise:

- Im Rahmen von BSC kann auch die physikalische Therapie (gemäß Heilmittelrichtlinie) angezeigt sein.
- Die Wirkstoffe Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil (MMF), N-Acetylcystein (NAC), Rituximab, Cyclophosphamid, Ciclosporin und Tacrolimus sind zur Behandlung progredient verlaufender interstieller Lungenerkrankungen nicht zugelassen.
- Hinsichtlich der Patientenpopulation ist die Zusammenfassung von Patienten mit progredienten fibrosierenden interstiellen Lungenerkrankungen (PF-ILD) unterschiedlicher Diagnose/ Ätiologie sowie die zugrundeliegende medizinische Rationale dieser Zusammenfassung zu begründen, darzustellen und zu diskutieren – ebenso wie ggf. die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Patienten der vom Anwendungsgebiet umfassten Zielpopulation, die nicht von der Studienpopulation umfasst sind.
- Eine Lungentransplantation kommt für Patienten mit progredient verlaufenden interstiellen Lungenerkrankungen grundsätzlich als Therapieoption in Betracht. Vor dem Hintergrund, dass die Möglichkeit einer Lungentransplantation maßgeblich durch patientenindividuelle Kriterien bestimmt wird, u.a. Ko-Morbiditäten, und zudem eine limitierte Verfügbarkeit von geeigneten Spenderorganen zu berücksichtigen ist, kann hinsichtlich der Lungentransplantation nicht von einer regelhaften Therapieoption für die Patienten laut vorliegendem Anwendungsgebiet ausgegangen werden.
- Dennoch könnten Patienten in Studien, die für die Nutzenbewertung herangezogen werden, auch im Falle einer Lungentransplantation im Verlauf der Studie im Sinne eines erlaubten Behandlungswechsels berücksichtigt werden. Ein derartiger Behandlungswechsel könnte der Versorgungsrealität entsprechen. Diese Patienten sollten auch nach Beendigung der Prüf- bzw. Vergleichsintervention der Studie weiter beobachtet werden.

Stand der Information: Juli 2020

*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 Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA).*

*Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.*

### Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 16.11.2020 veröffentlicht:

#### Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 695,73 kB)

### Stellungnahmen

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/578/>

16.11.2020 - Seite 2 von 4

#### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 07.12.2020
  - Mündliche Anhörung: 21.12.2020
- Bitte melden Sie sich bis zum 14.12.2020 **per E-Mail** 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:

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

(Word 155.50 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 **07.12.2020** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/>. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Nintedanib - 2020-08-15-D-568*). 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 beigefügt 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 wird am 21.12.2020 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 14.12.2020 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang Februar 2020). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

#### Beschlüsse

#### Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 01.01.2015 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/578/>

16.11.2020 - Seite 3 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nintedanib (Neues Anwendungsgebiet: Chronische progredient fibrosierend  
Verfahren vom 15.03.2015 (Verfahren abgeschlossen) [aufgehoben]  
Verfahren vom 15.04.2019 (Verfahren abgeschlossen)  
Verfahren vom 15.08.2020 (Stellungnahmeverfahren eröffnet)

**Letzte Änderungen | als RSS-Feed**

## **Gemeinsamer Bundesausschuss**

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 21.12.2020 um 12:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

---

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

### **Ablauf**

- 1) Allgemeine Aspekte**
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>**
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens**
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

---

<sup>1</sup>Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

## 2. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	07.12.2020
Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.	07.12.2020
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	07.12.2020

## 3. 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						
Henschel, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Raming, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Voss, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Mehlig, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.						
Kreuter, Hr. Prof.	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Behr, Hr. Prof.	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

#### 4. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

##### 4.1 Stellungnahme: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Datum	07.12.2020
Stellungnahme zu	Nintedanib (Ofev®)
Stellungnahme von	<i>Boehringer Ingelheim Pharma GmbH &amp; Co. KG Binger Str. 173 55216 Ingelheim am Rhein</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Vorwort</b></p> <p>Bei der chronischen progredient fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankung (PF-ILD) handelt es sich um eine rasch fortschreitende Ausprägung einer interstitiellen Lungenerkrankung (ILD), die durch eine zunehmende Fibrosierung in der hochauflösenden Computertomografie, einen schnell fortschreitenden Verlust der Lungenkapazität, eine Verschlechterung der respiratorischen Symptomatik und der Lebensqualität sowie erhöhte Mortalität charakterisiert ist. Dieser Phänotyp prägt sich archetypisch bei der idiopathischen Lungenfibrose (IPF) aus, welche regelhaft einen progredienten Verlauf nimmt und mit einer hohen Mortalität assoziiert ist. Für Patienten mit IPF wurde am 17.10.2019 für die Therapie mit Nintedanib (Ofev<sup>®</sup>) durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) ein beträchtlicher Zusatznutzen vergeben (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2019).</p> <p>Die Boehringer Ingelheim Pharma GmbH &amp; Co. KG (nachfolgend BI) nimmt im Folgenden Stellung zur Nutzenbewertung von Nintedanib (Ofev<sup>®</sup>) im neuen Anwendungsgebiet der anderen chronischen PF-ILD. Die Stellungnahme gliedert sich in sechs Abschnitte, wie in Tabelle 1 dargestellt.</p> <p>Sie erfolgt unter Berücksichtigung der Anforderungen, die sich aus der Verfahrensordnung des G-BA, den regulatorischen Anforderungen sowie den Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben.</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Tabelle 1: Inhaltsübersicht

<b>1</b>	<b>Zusammenfassung der wesentlichen Aspekte der Stellungnahme</b>
<b>2</b>	<b>Zeit bis zum Tod und FVC als valides Surrogat für Mortalität</b>
2.1	IPF als Archetyp der chronischen PF-ILD
2.2	Statistisch signifikanter Vorteil in Meta-Analyse zum Endpunkt Zeit bis zum Tod in der chronischen PF-ILD inklusive IPF
2.3	FVC-Abnahme als valides Surrogat für Mortalität
2.4	Weitere Daten zum Zusammenhang von FVC-Abnahme und erhöhtem Mortalitätsrisiko
<b>3</b>	<b>Vorteil bei akuten Exazerbationen oder Tod</b>
3.1	Statistisch signifikante Reduktion von akuten Exazerbationen oder Tod als schwerwiegende Ereignisse
3.2	Schlussfolgerung zur relevanten Vermeidung von schwerwiegenden Exazerbationen
<b>4</b>	<b>L-PF als valides Instrument zur Messung patientenberichteter Symptomatik und Lebensqualität im Anwendungsgebiet der chronischen PF-ILD</b>
4.1	Evidenz zur Validität des L-PF im Anwendungsgebiet der chronischen PF-ILD
4.2	Statistisch signifikanter Vorteil im Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung im L-PF
<b>5</b>	<b>Einordnung der unerwünschten Ereignisse</b>
5.1	Übergeordnete Betrachtung der Nebenwirkungen
5.2	Einordnung des UE Diarrhö
<b>6</b>	<b>Patientenzahlen</b>

Tabelle 2: Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATAQ-IPF	A Tool to Assess Quality of Life in IPF
BI	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
BSC	Best Supportive Care
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
FVC	Forced Vital Capacity (Forcierte Vitalkapazität)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
HRCT	High Resolution Computed Tomography (Hochauflösende Computer-Tomografie)
ICD	International Classification of Diseases (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme)
ILD	Interstitielle Lungenerkrankung
IPF	Idiopathic Pulmonary Fibrosis (Idiopathische Lungenfibrose)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
L-IPF	Living with Idiopathic Pulmonary Fibrosis
L-PF	Living with Pulmonary Fibrosis
MCID	Minimal Clinically Important Difference (Minimaler Schwellenwert für eine klinisch relevante Veränderung)
MI	Multiple Imputation
MMF	Mycophenolat Mofetil/Mycophenolsäure als Natriumsalz
OR	Odds Ratio
PF-ILD	Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease (Progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankung)
PRO	Patient Reported Outcome
RCT	Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie)

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
REML	Restricted-Maximum-Likelihood	
RR	Risk Ratio (Relatives Risiko)	
SUE	Schwerwiegendes UE	
STE	Surrogat Threshold Effect	
SSc-ILD	Systemic Sclerosis-associated Interstitial Lung Disease (Interstitielle Lungenerkrankung bei systemischer Sklerose)	
UE	Unerwünschtes Ereignis	
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

## 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)
	<p><b>1 Zusammenfassung der wesentlichen Aspekte der Stellungnahme</b></p> <p>Mit der randomisierten kontrollierten Phase III-Studie INBUILD liegt für die Nutzenbewertung von Nintedanib im Anwendungsgebiet der chronischen PF-ILD (progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankung) hochwertige Evidenz aus einer großen repräsentativen Patientenpopulation vor.</p> <p>In der Gesamtschau weist Nintedanib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) Best Supportive Care (BSC) in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität Vorteile auf, welche die Nachteile in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen überwiegen.</p> <p>Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) sieht in seiner Nutzenbewertung für das vorliegende Anwendungsgebiet zur Behandlung von Patienten mit chronischer PF-ILD einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Nintedanib gegenüber der ZVT BSC.</p> <p>Die nachfolgenden Aspekte sind nach Ansicht von BI in die Bewertung des Zusatznutzens von Nintedanib einzubeziehen:</p> <p><b>Zeit bis zum Tod und FVC-Abnahme als valides Surrogat für Mortalität</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Die IPF stellt den Archetyp der chronischen PF-ILD dar. Daher ist die Hinzunahme der Evidenz aus der IPF für die medizinische Gesamtbetrachtung der chronischen PF-ILD ein sinnvoller Ansatz, um den Behandlungseffekt von Nintedanib auf die Gesamtsterblichkeit im Sinne einer Evidenzsynthese zu untersuchen.</li> </ul>	<p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Nintedanib (Ofev®). Die Orphan Designation von Ofev® aus dem Gemeinschaftsregister für Arzneimittel für seltene Leiden wurde zurückgenommen. Zudem hat Ofev® die 50 Mio. Euro Umsatzgrenze überschritten.</p> <p>Nintedanib wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung anderer chronischer progredient fibrosierender interstitieller Lungenerkrankungen (PF-ILDs). Der vorliegende Beschluss bezieht auf die Behandlung erwachsener Patienten mit anderen chronischen PF-ILDs <i>[ausgenommen idiopathische Lungenfibrose (IPF) und interstitielle Lungenerkrankung mit systemischer Sklerose (SSc-ILD)]</i>.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Best-Supportive-Care bestimmt.</p> <p>Für die Nutzenbewertung von Nintedanib zur Behandlung erwachsener Patienten mit anderen chronischen PF-ILDs, wurde die randomisierte, kontrollierte, doppelt verblindete Phase-III-Studie INBUILD vorgelegt. Aus der Studie INBUILD ergeben</p>

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)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wie im Dossier zur Nutzenbewertung dargelegt, zeigt diese ergänzend dargestellte meta-analytische Auswertung der Evidenz aus dem Anwendungsgebiet der IPF (INPULSIS 1+2 Studien, 1199.187 Studie, TOMORROW Studie) und dem neuen Anwendungsgebiet der anderen chronischen PF-ILD (INBUILD Studie) für den Endpunkt Zeit bis zum Tod unabhängig von der Ursache (Gesamt mortalität) einen statistisch signifikanten Vorteil von Nintedanib gegenüber der ZVT: Hazard Ratio (HR) [95%-Konfidenzintervall (KI)]: 0,72 [0,53; 0,97].</li> <li>Die forcierte Vitalkapazität (FVC) ist ein valides und medizinisch anerkanntes Surrogat für Mortalität. Sowohl in der mit dem Dossier vorgelegten Surrogatvalidierung als auch in der vom IQWiG vorgenommenen Berechnung ergibt sich ein eindeutiger Zusammenhang zwischen den Behandlungsunterschieden in der FVC-Abnahme und der Gesamt mortalität, nur die Größenordnung des notwendigen Effekts auf die FVC-Abnahme unterscheidet sich. Aus der statistisch signifikanten Reduktion der jährlichen FVC-Abnahme von 106,96 ml ergibt sich anhand der beschriebenen Modelle zur Surrogatvalidierung unter Nintedanib im Vergleich zur ZVT eine Reduktion der Gesamtsterblichkeit um etwa 28%. Dieses Ergebnis ist konsistent mit dem Ergebnis der Meta-Analyse der Zeit bis zum Tod unabhängig von der Ursache (siehe oben).</li> <li>Aus Sicht von BI ergibt sich hieraus ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Nintedanib gegenüber der ZVT.</li> </ul> <p><b>Vorteil bei akuten Exazerbationen oder Tod</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Exazerbationen sind akut lebensbedrohliche, schwerwiegende, erhebliche Verschlechterungen des Gesundheitszustandes, die maßgeblichen Einfluss</li> </ul>	<p>sich Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität sowie zu Nebenwirkungen.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich in der Studie INBUILD kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>In der Kategorie Morbidität wurde für den kombinierten Endpunkt akute Exazerbation oder Tod ein statistisch signifikanter Vorteil von Nintedanib + BSC gegenüber Placebo + BSC festgestellt.</p> <p>Für den Endpunkt Symptomatik, erhoben mittels K-BILD-Gesamtscore, zeigte sich in der Studie INBUILD kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Für den Endpunkt EQ-5D VAS zur Erfassung des Gesundheitszustands zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>In der Kategorie Lebensqualität wurden keine verwertbaren Daten vorgelegt.</p> <p>In der Kategorie Nebenwirkungen zeigte sich für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) in der Studie INBUILD kein statistisch</p>

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)
	<p>auf das Fortschreiten der chronischen PF-ILD haben und mit einer hohen Letalität, in der INBUILD Studie 48,3%, einhergehen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Die Behandlung mit Nintedanib zeigt im Vergleich zur ZVT einen statistisch signifikanten Vorteil im Endpunkt Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation oder Tod: HR: 0,67 [0,46; 0,98]; p=0,039. Dies bedeutet eine relative Risikoreduktion von 33% unter der Behandlung mit Nintedanib und damit eine gegenüber der ZVT bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapie relevanten Nutzens im Sinne einer relevanten Vermeidung von schwerwiegenden Ereignissen, einer moderaten Verlängerung der Lebensdauer, einer spürbaren Linderung der Erkrankung sowie einer Abschwächung schwerwiegender Symptome.</li> <li>Daraus ergibt sich aus Sicht von BI ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Nintedanib gegenüber der ZVT.</li> </ul> <p><b>L-PF als valides Instrument zur Messung patientenberichteter Symptomatik und Lebensqualität in der der chronischen PF-ILD</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>L-PF (<i>Living with Pulmonary Fibrosis</i>) ist ein für das vorliegende Anwendungsgebiet entwickeltes, validiertes Instrument zur Erfassung krankheitsbedingter Symptome und Beeinträchtigungen von Patienten mit chronischer PF-ILD.</li> <li>Seit der Einreichung des Dossiers liegen weitere Untersuchungen vor, welche die Validität des L-PF zeigen. Diese Analysen legen die Anwendbarkeit des L-PF in der chronischen PF-ILD dar, sowohl anhand präspezifizierter und weiterführender Untersuchungen auf Basis Daten aus</li> </ul>	<p>signifikanter Unterschied zwischen Nintedanib + BSC und Placebo + BSC.</p> <p>Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs wurde in der Studie INBUILD ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Nintedanib + BSC gegenüber von Placebo + BSC festgestellt, der maßgeblich durch Diarrhöen bedingt wurde.</p> <p>Im Detail zeigten sich negative Effekte von Nintedanib + BSC gegenüber Placebo + BSC bei den spezifischen UEs.</p> <p>In der Kategorie Nebenwirkungen ergeben sich insgesamt negative Effekte für Nintedanib gegenüber BSC.</p> <p>Unter Abwägung der vorliegenden Daten kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass ein geringer Zusatznutzen von Nintedanib gegenüber BSC für die Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer PF-ILD vorliegt.</p> <p>In der Gesamtschau wird für Nintedanib zur Behandlung anderer chronischer progredient fibrosierender interstitieller Lungenerkrankungen ein Hinweis für einen geringen Zusatznutzen von Nintedanib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC abgeleitet.</p>

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)
	<p>randomisierten kontrollierten Studien (RCT) als auch anhand von externer Evidenz in Form von qualitativen Studien.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Die mit dem Dossier vorgelegten Responderanalysen zum L-PF zeigen einen statistisch signifikanten Vorteil von Nintedanib für das Symptom Dyspnoe sowie das Symptom Husten: Die Anteile an Patienten, für die zu Woche 52 eine klinisch relevante Verschlechterung des L-PF-Dyspnoe-Scores bzw. des L-PF-Husten-Scores vorlagen, waren im Nintedanib-Arm jeweils signifikant geringer als im Vergleichsarm. Weiterführende Analysen unter der Verwendung des vom IQWiG vorgeschlagenen Schwellenwerts für eine klinisch relevante Veränderung bestätigen diese Ergebnisse.</li> <li>Somit zeigt sich anhand des Endpunkts L-PF eine deutliche Verbesserung der patientenberichteten atmungsbezogenen Krankheitssymptomatik Atemnot und Husten sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter der Behandlung mit Nintedanib im Vergleich zur ZVT. Diese Ergebnisse stützen die Aussage zum beträchtlichen Zusatznutzen von Nintedanib.</li> </ul> <p><b>Einordnung der unerwünschten Ereignisse</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Die Zusammenschau der Daten zeigt, dass die Nintedanib-assoziierte Diarrhoe zwar häufig auftritt, sie jedoch in der Regel gut klinisch behandelt werden kann. Weiterführende Analysen zur Diarrhoe anhand von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) (anstatt des <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> (CTCAE)-Grads) zeigen, dass eine Hospitalisierung in weniger als 1% der Fälle unter Nintedanib erfolgte.</li> <li>Auch für die Gesamtrate der SUE war in der INBUILD Studie kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zu beobachten.</li> </ul>	

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)
	<p><b>Patientenzahlen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• In der vorliegenden Situation einer sehr seltenen Erkrankung und der damit verbundenen limitierten epidemiologischen Datenlage wurde eine systematische Recherche durchgeführt.</li> <li>• Für einige der Modellierungsschritte ergeben sich Unsicherheiten, welche einzeln betrachtet zu Unter- oder Überschätzung der Patienten im Anwendungsgebiet führen können. In Summe besteht diesbezüglich jedoch kein Ungleichgewicht zugunsten einer Unter- oder Überschätzung.</li> <li>• BI geht davon aus, dass die tatsächliche Zahl erwachsener Gesetzliche Krankenversicherung (GKV)-Versicherter mit chronischer PF-ILD in Deutschland innerhalb der im Dossier berichteten Spanne von 4.457 - 11.416 Personen liegt.</li> </ul> <p><b>Ableitung des Zusatznutzens</b></p> <p>Für die Nutzenbewertung von Nintedanib im Anwendungsgebiet der chronischen PF-ILD liegt hochwertige Evidenz (Evidenzstufe Ib) aus einer großen an einer repräsentativen Patientenpopulation durchgeführten Studie vor.</p>	<p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer geht von 4.457-11.416 GKV-versicherter Patienten in der Zielpopulation aus. Insgesamt ist die vom pharmazeutischen Unternehmer angegebene Spanne mit erheblichen Unsicherheiten verbunden. Dies liegt darin begründet, dass die der Schätzung im Dossier zugrunde gelegte Prävalenzangabe für ILDs nur sehr eingeschränkt für die Herleitung der Zielpopulation geeignet ist, da diese gemäß der IQWiG Nutzenbewertung verschiedene Kriterien einer Prävalenz nicht erfüllt (u. a sind inzidente Patientinnen und Patienten nicht beinhaltet und verstorbene mit umfasst. Darüber hinaus wurden einige Diagnosen nicht berücksichtigt, die mit einer ILD einhergehen können).</p> <p>Die hier genannte Spanne wird aufgrund der begrenzten Datenlage trotz der Unsicherheiten abgebildet.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich in der Studie INBUILD kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p>

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)
	<p>Die mit der Stellungnahme zusätzlich vorgelegten Analysen bestätigen den im Dossier bereits dargelegten Zusatznutzen von Nintedanib gegenüber der ZVT BSC.</p> <p>Dieser drückt sich aus im patientenrelevanten statistisch signifikanten Vorteil im Morbiditätsendpunkt akute Exazerbation oder Tod sowie in den klinisch relevanten Vorteilen in der patientenberichteten Atemnot, Husten und Beeinträchtigung der Lebensqualität, gemessen anhand des L-PF. Der Vorteil in der Mortalität zeigt sich im Surrogatendpunkt FVC, welcher im Ergebnis konsistent ist mit der meta-analytischen Evidenzsynthese zum Endpunkt Zeit bis zum Tod basierend auf allen Studien von Nintedanib im Anwendungsgebiet der chronischen PF-ILD inklusive IPF.</p> <p>Damit wird zusammenfassend evident, dass Nintedanib für Patienten mit chronischer PF-ILD eine gegenüber der ZVT bisher nicht erreichte, deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens bedeutet, im Sinne einer Verlängerung des Überlebens, einer Verbesserung schwerwiegender Symptome sowie einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei einem im Allgemeinen guten Verträglichkeitsprofil.</p> <p>Somit ist der Zusatznutzen von Nintedanib aus Sicht von BI insgesamt im Ausmaß als beträchtlich einzustufen.</p>	<p>In der Kategorie Morbidität wurde für den kombinierten Endpunkt akute Exazerbation oder Tod ein statistisch signifikanter Vorteil von Nintedanib + BSC gegenüber Placebo + BSC festgestellt.</p> <p>Für den Endpunkt Symptomatik, erhoben mittels K-BILD-Gesamtscore, zeigte sich in der Studie INBUILD kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Für den Endpunkt EQ-5D VAS zur Erfassung des Gesundheitszustands zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>In der Kategorie Lebensqualität wurden keine verwertbaren Daten vorgelegt.</p> <p>In der Kategorie Nebenwirkungen zeigte sich für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) in der Studie INBUILD kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Nintedanib + BSC und Placebo + BSC.</p> <p>Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs wurde in der Studie INBUILD ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Nintedanib + BSC gegenüber von Placebo + BSC festgestellt, der maßgeblich durch Diarrhöen bedingt wurde.</p>

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)
		<p>Im Detail zeigten sich negative Effekte von Nintedanib + BSC gegenüber Placebo + BSC bei den spezifischen UEs.</p> <p>In der Kategorie Nebenwirkungen ergeben sich insgesamt negative Effekte für Nintedanib gegenüber BSC.</p> <p>Unter Abwägung der vorliegenden Daten kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass ein geringer Zusatznutzen von Nintedanib gegenüber BSC für die Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer PF-ILD vorliegt.</p> <p>In der Gesamtschau wird für Nintedanib zur Behandlung anderer chronischer progredient fibrosierender interstitieller Lungenerkrankungen ein Hinweis für einen geringen Zusatznutzen von Nintedanib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC abgeleitet.</p>
	<p><b>2 Zeit bis zum Tod und FVC-Abnahme als valides Surrogat für Mortalität</b></p> <p><b>2.1 IPF als Archetyp der chronischen PF-ILD</b></p> <p>Bei der chronischen PF-ILD handelt es sich um eine rasch fortschreitende Ausprägung einer ILD, die sich trotz patientenindividueller Behandlung der ILD mit in der</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

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)
	<p>klinischen Praxis eingesetzten Therapien manifestiert und die durch eine zunehmende Fibrosierung in der hochauflösenden Computertomografie, einen schnell fortschreitenden Verlust der FVC, eine Verschlechterung der respiratorischen Symptomatik und der Lebensqualität sowie erhöhte Mortalität charakterisiert ist (Gunnarsson et al., 2012; Winstone et al., 2014; Zamora-Legoff et al., 2017; Cottin et al., 2018; Wells et al., 2018; Cottin, 2019; Wijsenbeek et al., 2019; Wong et al., 2020).</p> <p>Dieser Phänotyp einer ILD prägt sich archetypisch bei der IPF aus, welche regelhaft einen progredienten Verlauf nimmt und mit einer hohen Mortalität assoziiert ist. In einer Untersuchung von Brown et al. zeigte sich, dass Patienten mit anderen chronischen PF-ILD eine vergleichbar schlechte Prognose sowie einen ähnlichen Krankheitsverlauf wie unbehandelte IPF-Patienten haben (Brown et al., 2020).</p> <p><b>2.2 Statistisch signifikanter Vorteil in Meta-Analyse zum Endpunkt Zeit bis zum Tod in der chronischen PF-ILD inklusive IPF</b></p> <p>Wie bereits im Dossier zur Nutzenbewertung dargelegt, war die INBUILD Studie nicht für den Nachweis eines Mortalitätsunterschieds ausgelegt, da dies aufgrund der Seltenheit und dem Krankheitsverlauf der chronischen PF-ILD nicht in einem Studienzeitraum möglich ist, der eine kontrollierte Studie bei fehlenden zugelassenen Therapieoptionen vertretbar macht.</p> <p>Da die IPF den Archetyp der chronischen PF-ILD darstellt, ist für die medizinische Gesamtbetrachtung der chronischen PF-ILD die Hinzunahme der Evidenz aus den</p>	<p><u>Mortalität</u></p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich in der Studie INBUILD kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Damit ist ein Zusatznutzen von Nintedanib + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC für den Endpunkt Mortalität nicht belegt.</p>

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)
	<p>RCT zur Untersuchung von Nintedanib in IPF sinnvoll. Auch vor dem Hintergrund der nicht ausreichenden statistischen Power zur Analyse der Mortalität in den Einzelstudien ist dies ein adäquater Ansatz, um sämtliche verfügbare Evidenz zu berücksichtigen.</p> <p>Im Anwendungsgebiet der IPF liegen vier RCT vor, auf deren Grundlage der G-BA am 17.10.2019 über den Zusatznutzen von Nintedanib in IPF beschlossen hat (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2019). Diese ergänzend dargestellte meta-analytische Evidenzsynthese der Studien im Anwendungsgebiet der IPF und der anderen chronischen PF-ILD umfasst somit einen Pool von insgesamt fünf RCT (TOMORROW 150 mg-Arm, INPULSIS 1, INPULSIS 2, 1199.187, INBUILD). Somit sind in dieser meta-analytischen Betrachtung alle verfügbaren RCT zu Nintedanib in der chronischen PF-ILD berücksichtigt.</p> <p>Die Effektschätzer für die Gesamtmortalität auf Einzelstudien- sowie der Gesamtschätzer der gepoolten Analyse sind in Abbildung 1 dargestellt. Alle Effektschätzer der Einzelstudien deuten auf einen Mortalitätsvorteil von Nintedanib hin und zeigen somit einen konsistenten Effekt über alle Studien hinweg mit einem statistisch signifikanten Vorteil im Gesamtschätzer für das Gesamtüberleben unter Nintedanib gegenüber der ZVT: HR [95%-KI]: 0,72 [0,53; 0,97] (Abbildung 1) (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH &amp; Co. KG, 2020d; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH &amp; Co. KG, 2020e).</p>	

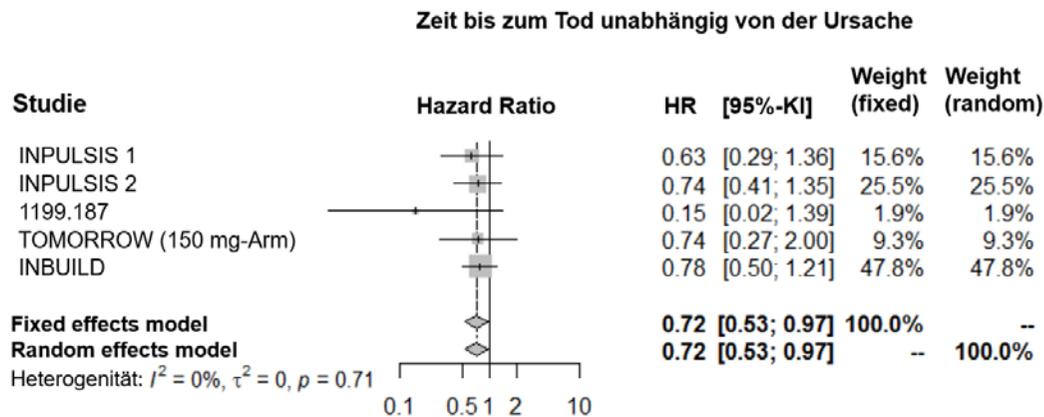


Abbildung 1: Meta-Analyse zum Endpunkt Zeit bis zum Tod unabhängig von der Ursache für das Anwendungsgebiet der chronischen PF-ILD inklusive IPF, Random effects model; mit Paule-Mandel-Methode; Quellen: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020d; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020e).

### 2.3 FVC-Abnahme als valides Surrogat für Mortalität

In Anbetracht der methodischen Schwierigkeiten in der direkten Messung eines Behandlungsunterschieds hinsichtlich Mortalität wurde in der INBUILD Studie zur Untersuchung der Mortalität die FVC im Sinne eines validen, reproduzierbaren und lebenswichtigen Messwerts als primärer Studienendpunkt erhoben und für die vorliegende Bewertung als Surrogat für Mortalität herangezogen.

Insbesondere bei seltenen Erkrankungen sind Surrogatendpunkte wichtig, um den Nutzen einer Therapie mit erhöhter Effizienz in einem vertretbaren zeitlichen Rahmen darstellen zu können (Bujkiewicz et al., 2019). Der Endpunkt FVC ist als Surrogat bei Patienten mit Lungenfibrose anerkannt und wird im Anwendungsgebiet der ILD als bester Parameter für den Progress der ILD wahrgenommen (Wells, 2013; Karimi-Shah & Chowdhury, 2015; Paterniti et al., 2017; Food and Drug Administration, 2020).

Mit dem Dossier zur Nutzenbewertung wurde eine Surrogatvalidierung zu FVC vorgelegt. BI stimmt mit dem IQWiG überein, dass die im Dossier vorgelegten

#### *Jährliche Abnahme der forcierten Vitalkapazität (FVC)*

Der Endpunkt jährliche Abnahme der forcierten Vitalkapazität (FVC) wurde in der Studie INBUILD als primärer Endpunkt zu Woche 52 erhoben.

Für den Endpunkt jährliche FVC-Abnahme [ml] zeigte sich in der Studie INBUILD ein statistisch signifikanter Vorteil von Nintedanib + BSC gegenüber Placebo + BSC.

Bei der FVC handelt es sich um ein Surrogat. Die vom pharmazeutischen Unternehmer zur Surrogatvalidierung für den patientenrelevanten Endpunkt Mortalität vorgelegten Daten sind aufgrund von Mängeln bei der Informationsbeschaffung und aufgrund von methodischen Mängeln nicht

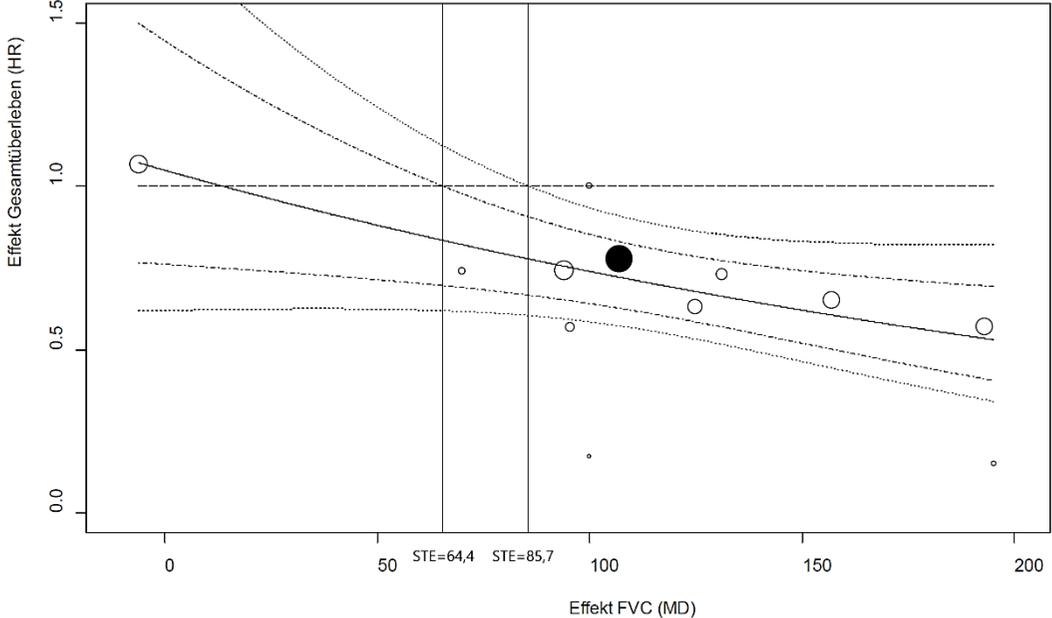
Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

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)
	<p>Studiendaten geeignet sind, FVC als Surrogat für das Gesamtüberleben zu validieren. Ebenfalls stimmt BI mit dem IQWiG überein, dass der sowohl von BI als auch vom IQWiG gewählte methodische Ansatz eines Metaregressionsmodells ein geeigneter Weg zur Surrogatvalidierung ist. Die drei verwendeten Metaregressionsmodelle liefern die folgenden drei Surrogate-Threshold-Effects (STE) für den Behandlungseffekt von Nintedanib auf die FVC-Abnahme (Nintedanib vs. Placebo):</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 64,4 ml für Meta-Regression (Knapp-Hartung ohne Ad-hoc-Varianzkorrektur) (BI)</li> <li>(2) 92,3 ml für Meta-Regression (Knapp-Hartung mit Ad-hoc-Varianzkorrektur) (IQWiG)</li> <li>(3) 85,7 ml für Meta-Regression (Restricted-Maximum-Likelihood) (IQWiG).</li> </ol> <p>Der entsprechende Punktschätzer für die jährliche FVC-Abnahme von 106,96 ml in der INBUILD Studie ist damit deutlich größer als die drei STE der Metaregressionsmodelle. Der STE entspricht dem Schnittpunkt der oberen Grenze des 95%-Prädiktionsbandes der Regressionsgeraden mit dem Nulleffekt des Gesamtüberlebens (HR=1). Somit liegt der INBUILD-Punktschätzer für die jährliche FVC-Abnahme innerhalb des Bereichs, in dem die Prädiktionsbänder unterhalb des HR von 1 liegen und somit einen Überlebensvorteil anhand des 95%-Prädiktionsbandes anzeigen (Abbildung 2).</p> <p>Dieses Vorgehen entspricht dem Vorschlag von Gillhaus et al. zur Surrogatvalidierung (Gillhaus et al., 2017). Dieser ist für die INBUILD Studie positiv in allen drei gewählten Metaregressionsmodellen. Gillhaus et al. zeigen außerdem, dass das Verfahren, das vom IQWiG vorgeschlagen wird, in einer Simulationsstudie deutlich zu konservativ ist. Das IQWiG schlägt als zusätzlichen Schritt vor, statt des</p>	<p>ausreichend, um auf Basis der FVC einen Zusatznutzen für den Endpunkt Mortalität abzuleiten.</p> <p>Die Darstellung der Ergebnisse zu diesem Endpunkt erfolgt wegen der nicht ausreichenden Validierung lediglich ergänzend.</p>

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)
	<p>Punktschätzers von 106,96 ml aus der INBUILD-Studie, die Untergrenze des 95%-Konfidenzintervalls von 65,42 ml zu verwenden, d.h. ein zweites Mal das negativste Szenario (hier: die Untergrenze des 95%-Konfidenzintervalls) zu verwenden. Dieses Vorgehen („two 95 per cent confidence interval testing procedure“) wird beispielsweise auch im Zusammenhang mit Non-Inferiority-Studien als deutlich konservativ eingeschätzt, weil es zweimal das statistisch „schlechteste“ Szenario auswählt und vergleicht (Rothmann et al. 2003). Dies wird deutlich in der Simulation von Gillhaus et al., in der gezeigt wird, dass in einem mit der vorliegenden Validierung ähnlichen Szenario (mit n=10 Studien, N=200 Patienten je Studie und einem Behandlungseffekt von HR=0,7) die Power für die Surrogatvalidierung nur knapp über 20% beträgt. D.h. auch mit relativ vielen Studien, ist es fast nicht möglich eine Surrogatvalidierung zu erreichen.</p>	

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)
	 <p>Abbildung 2: Validierung von FVC als Surrogat des Gesamtüberlebens für die chronische PF-ILD (durchgezogene Linie: Restricted-Maximum-Likelihood, REML (IQWiG-Analyse); gepunktete Linien: dazugehörige 95%-Prädiktionsbänder; gepunktet-gestrichelten Linien: 95%-Prädiktions-/Konfidenzbänder (BI-Analyse); schwarzer Punkt: INBUILD Studie; Durchmesser der Studienpunkte: proportional zur Gewichtung aus Metaregression; gestrichelte Linie: Nulleffekt des Gesamtüberlebens; senkrechte Linie (STE): Schnittpunkte oberes 95%-Prädiktionsband mit Nulleffekt auf Gesamtüberleben jeweils für IQWiG- und BI-Analyse) Quelle: modifiziert nach (IQWiG, 2020b)</p>	

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)
	<p>Die im Dossier präsentierten Ergebnisse zur Surrogatvalidierung sowie die zusätzlichen Analysen des IQWiG zeigen den Zusammenhang zwischen FVC-Abnahme und Mortalität deutlich auf und zeigen damit die Eignung der FVC als valides Surrogat für die Mortalität.</p> <p>Betrachtet man die statistisch signifikante Reduktion der jährlichen FVC-Abnahme von 106,96 ml mit den vorgelegten Modellen zur Surrogatvalidierung, entspricht diese FVC-Reduktion einer Reduktion der Gesamtsterblichkeit um etwa 28% unter Nintedanib im Vergleich zur ZVT. Dieses Ergebnis ist konsistent mit dem Ergebnis der Meta-Analyse der Zeit bis zum Tod (Reduktion der Mortalität um 28%; siehe Abschnitt 2.2).</p> <p><b>2.4 Weitere Daten zum Zusammenhang von FVC-Abnahme und erhöhtem Mortalitätsrisiko</b></p> <p>Der klare Zusammenhang zwischen der jährlichen FVC-Abnahme und der Mortalität wird auch im Vergleich der Patienten mit chronischer PF-ILD aus der Kontrollgruppe der INBUILD Studie und der Patienten mit IPF aus der Kontrollgruppe der INPULSIS Studien deutlich: In der Analyse von Brown et al. zeigt sich, dass ein Abfall der FVC um &gt;10% sowohl in der INBUILD Studie als auch in den INPULSIS Studien mit einem mehr als 3-fach erhöhten Risiko innerhalb von 52 Wochen zu versterben assoziiert war (Brown et al., 2020).</p> <p>Zudem konnte auch in weiteren Analysen mit RCT zu Nintedanib in der fibrosierenden ILD gezeigt werden, dass die FVC-Abnahme mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert ist (Anhang 1). Diese vorgelegte Analyse stellt in der vorliegenden Evidenzsituation einen weiteren Ansatz zur Validierung der FVC als Surrogat zur Einschätzung der Mortalität bei chronischer PF-ILD dar.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

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)
	<p><b>3 Vorteil bei akuten Exazerbationen oder Tod</b></p> <p><b>3.1 Statistisch signifikante Reduktion von akuten Exazerbationen oder Tod als schwerwiegende Ereignisse</b></p> <p>Eine schwerwiegende Komplikation der IPF und anderer chronischer PF-ILD ist die akute Exazerbation, die mit einer hohen Letalität einhergeht (Kolb et al., 2018). Leitsymptom der akuten Exazerbation ist dabei das Neuauftreten oder die Zunahme einer Dyspnoe (Leuschner &amp; Behr, 2017; Kolb et al., 2018). Weitere Symptome können eine Verschlimmerung des Hustens, Auftreten von Fieber und ggf. vermehrtes Sputum sein; zudem kann es zu einem abrupten Abfall der FVC im Rahmen dieses Fibroseschubes kommen (Parambil et al., 2005; Kim et al., 2006; Park et al., 2007; Olson et al., 2008; Johansson &amp; Collard, 2013; Kolb et al., 2018).</p> <p>Exazerbationen stellen somit erhebliche akute Verschlechterungen des ohnehin schon eingeschränkten Gesundheitszustandes dar, die maßgeblichen Einfluss auf das Fortschreiten sowohl einer IPF als auch anderer chronischer PF-ILD haben und mit einer hohen Sterblichkeit innerhalb von 6-12 Monaten assoziiert sind (Huie et al., 2010; Tachikawa et al., 2012; Moua et al., 2016; Kolb et al., 2018).</p> <p>So verstarben von den 63 Patienten, die in den INPULSIS Studien eine akute Exazerbation erlitten, während der Nachverfolgung 31 Patienten, entsprechend einer Mortalität von 49,2%, wohingegen Patienten ohne Exazerbation eine Mortalität von 5,3% aufwiesen (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH &amp; Co. KG, 2019b). Von den 58 Patienten, die in der INBUILD Studie eine akute Exazerbation erlitten, verstarben 28 Patienten, entsprechend einer Mortalität von 48,3% innerhalb der Gesamtstudiendauer. Demgegenüber lag die Mortalität für</p>	<p><i>Akute Exazerbationen oder Tod</i></p> <p>Akute Exazerbationen stellen einen klinisch relevanten Endpunkt dar und sind als patientenrelevant anzusehen.</p> <p>In der Studie INBUILD wurden sowohl der kombinierte Endpunkt akute Exazerbationen oder Tod als auch akute Exazerbationen als separater Endpunkt ausgewertet. Für die Nutzenbewertung wird der kombinierte Endpunkt herangezogen, da die beiden Komponenten Exazerbation oder Tod im vorliegenden Fall als hinreichend ähnlich bezüglich ihres Schweregrades angesehen werden.</p> <p>Für den kombinierten Endpunkt akute Exazerbation oder Tod wurde zum Studienende ein statistisch signifikanter Vorteil von Nintedanib + BSC gegenüber Placebo + BSC festgestellt.</p>

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)
	<p>Studienteilnehmer ohne akute Exazerbation bei 8,8% (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH &amp; Co. KG, 2020d).</p> <p>Vor diesem Hintergrund ist die Vermeidung akuter Exazerbationen als schwerwiegendes, lebensbedrohliches, patientenrelevantes Ereignis ein wichtiges Therapieziel.</p> <p>Wie im Dossier zur Nutzenbewertung dargelegt, zeigt die INBUILD Studie für den Endpunkt Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation oder Tod einen statistisch signifikanten Vorteil von Nintedanib gegenüber der ZVT mit einem HR von 0,67 [0,46; 0,98]; p=0,039. Dies bedeutet für den Patienten eine relative Risikoreduktion für diese schwerwiegenden Ereignisse von 33% unter der Behandlung mit Nintedanib gegenüber der ZVT (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH &amp; Co. KG, 2020d).</p> <p><b>3.2 Schlussfolgerung zur relevanten Vermeidung von schwerwiegenden akuten Exazerbationen</b></p> <p>Im aktuellen Verfahren ordnet das IQWiG den Endpunkt der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen zu. Es kommt in seiner Nutzenbewertung zum Ergebnis: Hinweis für einen geringen Zusatznutzen (IQWiG, 2020b).</p> <p>Aus Sicht von BI zeigt sich anhand der oben dargelegten Evidenz aus der INBUILD Studie und vor dem Hintergrund der Schwere der akuten Exazerbationen für den Endpunkt Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation oder Tod ein beträchtlicher Zusatznutzen für Nintedanib im Vergleich zur ZVT.</p>	<p>Für die Nutzenbewertung von Nintedanib zur Behandlung erwachsener Patienten mit anderen chronischen PF-ILDs, wurde die randomisierte, kontrollierte, doppelt verblindete Phase-III-Studie INBUILD vorgelegt. Aus der Studie INBUILD ergeben sich Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität sowie zu Nebenwirkungen.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich in der Studie INBUILD kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p>

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)
	<p>Der Zusatznutzen begründet sich somit gemäß Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) in der gegenüber der ZVT bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne einer relevanten Vermeidung von schwerwiegenden Ereignissen, einer moderaten Verlängerung der Lebensdauer, einer spürbaren Linderung der Erkrankung sowie Abschwächung schwerwiegender Symptome (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, 2010).</p>	<p>In der Kategorie Morbidität wurde für den kombinierten Endpunkt akute Exazerbation oder Tod ein statistisch signifikanter Vorteil von Nintedanib + BSC gegenüber Placebo + BSC festgestellt.</p> <p>Für den Endpunkt Symptomatik, erhoben mittels K-BILD-Gesamtscore, zeigte sich in der Studie INBUILD kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Für den Endpunkt EQ-5D VAS zur Erfassung des Gesundheitszustands zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>In der Kategorie Lebensqualität wurden keine verwertbaren Daten vorgelegt.</p> <p>In der Kategorie Nebenwirkungen zeigte sich für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) in der Studie INBUILD kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Nintedanib + BSC und Placebo + BSC.</p> <p>Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs wurde in der Studie INBUILD ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Nintedanib + BSC gegenüber von Placebo + BSC festgestellt, der maßgeblich durch Diarrhöen bedingt wurde.</p>

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)
		<p>Im Detail zeigten sich negative Effekte von Nintedanib + BSC gegenüber Placebo + BSC bei den spezifischen UEs.</p> <p>In der Kategorie Nebenwirkungen ergeben sich insgesamt negative Effekte für Nintedanib gegenüber BSC.</p> <p>Unter Abwägung der vorliegenden Daten kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass ein geringer Zusatznutzen von Nintedanib gegenüber BSC für die Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer PF-ILD vorliegt.</p> <p>In der Gesamtschau wird für Nintedanib zur Behandlung anderer chronischer progredient fibrosierender interstitieller Lungenerkrankungen ein Hinweis für einen geringen Zusatznutzen von Nintedanib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC abgeleitet.</p>

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)
	<p><b>4 L-PF als valides Instrument zur Messung patientenberichteter Symptomatik und Lebensqualität in der chronischen PF-ILD</b></p> <p><b>4.1 Evidenz zur Validität des L-PF im Anwendungsgebiet der chronischen PF-ILD</b></p> <p>Die chronische PF-ILD geht mit einer erheblichen Beeinträchtigung des Gesundheitszustands einher, die durch die alltäglich vom Patienten verspürten Symptome und Beschwerden direkt wahrgenommen wird. Die symptomatische Beeinträchtigung der Patienten in der INBUILD Studie wurde u. a. mithilfe des <i>Living with Pulmonary Fibrosis</i> (L-PF) Fragebogens erfasst (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH &amp; Co. KG, 2020d).</p> <p>Der L-PF ist ein für das vorliegende Anwendungsgebiet entwickeltes, validiertes Instrument und leitet sich aus dem <i>Living with Idiopathic Pulmonary Fibrosis</i> (L-IPF) her, welcher auf dem Fragebogen <i>A Tool to Assess Quality of Life in IPF</i> (ATAQ-IPF) basiert (Swigris et al., 2020). Bereits der L-IPF wurde einer ausführlichen psychometrischen Bewertung unterzogen, die ergab, dass der Fragebogen geeignet ist, die Symptome und Beeinträchtigungen bei Patienten mit IPF, dem Archetyp der chronischen PF-ILD, zu erfassen (Swigris et al., 2020).</p> <p>Wie im Dossier zur Nutzenbewertung dargelegt, wurden in einer präspezifizierten Analyse auf Basis der INBUILD Daten die psychometrischen Eigenschaften des L-PF in der chronischen PF-ILD untersucht und die Validität und Reliabilität des Fragebogens bewertet. Diese Analyse wurde a priori festgelegt und basierte auf dem anhand des Studienprotokolls und statistischen Analyseplans präspezifizierten Scoring-Algorithmus. Die Ergebnisse zu den untersuchten Gütekriterien, wie der internen Konsistenz sowie der Konvergenz- und Diskriminanzvalidität,</p>	<p><i>Living with Pulmonary Fibrosis (L-PF)</i></p> <p>Der L-PF-Fragebogen leitet sich aus den für L-IPF ab, welcher für Patienten mit IPF entwickelt wurde und wiederum eine Weiterentwicklung des Fragebogens A Tool to Assess Quality of Life in IPF (ATAQ-IPF) darstellt. Der L-PF umfasst 44 Items und unterteilt sich in die Module Symptomatik (23 Items) und Impact (21 Items). Im Symptomatik- Modul werden sowohl körperliche Tätigkeit sowie deren Vermeidung innerhalb der letzten 24 Stunden abgebildet. Aus dem Symptomatik Modul lassen sich Scores zu Dyspnoe, Husten und Fatigue berechnen. Das Impact-Modul liefert hingegen nur einen Score. Aus diesen einzelnen Scores wird der Gesamtscore gebildet, welcher Werte zwischen 0 und 100 annimmt, wobei ein höherer Wert einer stärkeren Beeinträchtigung entspricht.</p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen basieren auf der 44 Items umfassenden Version 1.0 des Fragebogens L-PF. Dieser Fragebogen wird als nicht ausreichend validiert angesehen.</p> <p>Zudem liegen die seitens des pharmazeutischen Unternehmers im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Auswertungen zu den verschiedenen</p>

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)
	<p>verdeutlichen, dass der L-PF Fragebogen ein geeignetes Instrument zur Untersuchung der Symptomatik bzw. gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit chronischer PF-ILD darstellt (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH &amp; Co. KG, 2019a).</p> <p>Zudem liegt seit der Einreichung des Dossiers zur Nutzenbewertung von Nintedanib im Anwendungsgebiet der chronischen PF-ILD weitere Evidenz zur Validität des L-PF vor.</p> <p>Die Inhaltsvalidität des L-PF wurde anhand externer Evidenz im Rahmen einer qualitativen Studie an einer deutschen sowie einer US-amerikanischen Klinik untersucht. Es wurden 20 Patienten mit chronischer PF-ILD zu ihrer Erkrankung und ihren Symptomen befragt und der L-PF Fragebogen durch die Patienten ausgefüllt. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass der L-PF relevante und wichtige Aspekte der Erkrankung enthält und von Patienten mit chronischer PF-ILD verstanden wird (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH &amp; Co. KG, 2019c). Die vom L-PF abgefragten Symptome wurden dabei von fast allen Patienten (90-100%) als dauerhaft oder regelmäßig auftretend genannt und die Mehrheit der Patienten äußerte sich positiv hinsichtlich der Relevanz der im Symptomatik- und Impact-Modul abgefragten Items.</p> <p>Außerdem wurde in einer weiterführenden Analyse eine erneute Berechnung der psychometrischen Eigenschaften des L-PF vorgenommen (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH &amp; Co. KG, 2020c). In dieser Analyse wurden verschiedene Kriterien u. a. die interne Konsistenz, die Konvergenzvalidität sowie die Test-Retest-Validität spezifisch für Patienten mit chronischer PF-ILD untersucht und für geeignet befunden. Die Ergebnisse sind generell konsistent mit den bereits mit dem Dossier vorgelegten Analysen zur Validität und Minimal Clinically Important Difference</p>	<p>Responsekriterien unvollständig vor. Zur Responseschwelle 15 % der Skalenspannweite fehlen Auswertungen zum Score Fatigue als Subscore des Symptomatik-Moduls. Insgesamt sind die Auswertungen zum L-PF daher für die vorliegende Bewertung nicht verwertbar.</p>

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)
	<p>(MCID) des L-PF. Somit bestätigen diese Ergebnisse die Validität des Instruments bei Patienten mit chronischer PF-ILD zur Messung der Symptome bzw. gesundheitsbezogenen Lebensqualität.</p> <p>Abbildung 3 zeigt eine Übersicht der durchgeführten Validierungsstudien zum L-PF in der chronischen PF-ILD.</p> <div data-bbox="286 691 1335 1249" style="border: 1px solid black; padding: 10px;"> <p><b>A Primäre Validierung</b> Präspezifizierte Analyse des L-PF basierend auf a priori festgelegtem Scoring-Algorithmus</p> <div style="text-align: center; margin-bottom: 10px;"> <p>PF-ILD Daten aus INBUILD basierend auf Scoring-Algorithmus gemäß Präspezifizierung</p> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 45%;"> <p><b>PRO validation &amp; reliability report</b> (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH &amp; Co. KG, 2019a) Präspezifizierte Analyse zeigt Validität des L-PF basierend auf a priori festgelegtem Scoring-Algorithmus</p> </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 45%;"> <p><b>PRO ability to detect change report</b> (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH &amp; Co. KG, 2020b) Präspezifizierte Analyse zur Ableitung der Schwellenwerte für eine klinisch relevante Veränderung im L-PF basierend auf a priori festgelegtem Scoring-Algorithmus</p> </div> </div> <p><b>B Weiterführende Validierung</b> Weiterführende Analyse des L-PF zur Überprüfung der Validität in der PF-ILD Population</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 45%;"> <p><b>Content validity report</b> (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH &amp; Co. KG, 2019c) Externe Validierungsstudie in Deutschland und USA zeigt, dass der L-PF von Patienten mit chronischer PF-ILD verstanden wird und patientenrelevante Krankheitsaspekte erfasst (Rekrutierung der Patienten gemäß INBUILD Einschlusskriterien)</p> </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 45%;"> <p><b>Reliability, validity, and ability to detect change report</b> (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH &amp; Co. KG, 2020c) Analyse bestätigt Validität des L-PF sowie Schwellenwerte für eine klinisch relevante Veränderung spezifisch für Patienten mit chronischer PF-ILD</p> </div> </div> </div> <p>Abbildung 3: Validierungsstudien zum L-PF im Anwendungsgebiet der chronischen PF-ILD, Quellen: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH &amp; Co. KG, 2019a; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH &amp; Co. KG, 2019c; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH &amp; Co. KG, 2020b; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH &amp; Co. KG, 2020c)</p>	

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)
	<p>Zusätzlich zu den oben aufgeführten Validierungsstudien wurde außerdem ein breiter Untersuchungsansatz zur Identifizierung eines patientenberichteten Erhebungsinstruments durchgeführt, welches die Symptomatik und Beeinträchtigung bzw. Lebensqualität von Patienten mit chronischer PF-ILD bestmöglich erfasst und damit zur Messung eines Behandlungseffekts im Anwendungsgebiet der chronischen PF-ILD geeignet ist. Mittels systematischer Literaturrecherche wurden die wichtigsten symptomatischen und funktionellen Einschränkungen, die Patienten mit chronischer PF-ILD beeinträchtigen, identifiziert und in Befragung von u. a. Patienten und klinischen Experten diejenigen Konzepte verifiziert und priorisiert, die aus der Sicht der Befragten als besonders relevant für Patienten mit chronischer PF-ILD eingestuft wurden. Gegenstand der Befragung war zudem, welche der bereits existierenden Fragebögen entsprechend der identifizierten patientenrelevanten Symptome und Beeinträchtigungen in der chronischen PF-ILD am besten geeignet sind. Dabei stellte sich der L-PF als besonders geeigneter Fragebogen zur Erhebung patientenberichteter Symptome und Beeinträchtigungen heraus, insbesondere im Setting von klinischen Studien zur Messung der Wirksamkeit von Interventionen (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH &amp; Co. KG, 2020a).</p> <p>Zusammenfassend wurde die Validität des L-PF sowohl anhand präspezifizierter sowie weiterführender Untersuchungen auf Basis von RCT Daten als auch anhand von externer Evidenz in Form von qualitativen Studien umfassend untersucht und für das Anwendungsgebiet der chronischen PF-ILD bestätigt.</p> <p><b>4.2 Statistisch signifikanter Vorteil im Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung im L-PF</b></p>	

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)				
	<p>Die Symptome Dyspnoe und Husten, welche über den L-PF-Dyspnoe-Score bzw. den L-PF-Husten-Score erhoben wurden, waren in der INBUILD Studie als sekundäre Endpunkte präspezifiziert. Sowohl für den L-PF-Dyspnoe- und L-PF-Husten-Score, welche zusammenfassend (inkl. L-PF-Fatigue-Score) im L-PF-Symptom-Gesamtscore erfasst werden, als auch für die Beeinträchtigung, welche über den L-PF-Impact-Score abgebildet wird, zeigte sich in der Analyse der stetigen Endpunkte ein statistisch signifikanter Vorteil für Nintedanib im Vergleich zur ZVT (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH &amp; Co. KG, 2020d).</p> <p>Wie bereits im Dossier dargelegt, ergab sich zudem in den Responderanalysen zum L-PF-Dyspnoe- und L-PF-Husten-Score mit den im Dossier beschriebenen MCID jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil von Nintedanib (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH &amp; Co. KG, 2020d). Hierbei waren die Anteile an Patienten, für die zu Woche 52 eine klinisch relevante Verschlechterung des L-PF-Dyspnoe-Scores um &gt;5 Punkte bzw. des L-PF-Husten-Scores um &gt;0,5 Punkte vorlag, im Nintedanib-Arm jeweils signifikant geringer als im Vergleichsarm: Risk Ratio (RR) [95%-KI]: 0,78 [0,65; 0,94] bzw. 0,82 [0,69; 0,97] (Tabelle 3) (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH &amp; Co. KG, 2020e).</p> <p>Insbesondere vor dem Hintergrund des chronisch progredienten Krankheitsverlaufs im vorliegenden Anwendungsgebiet stellt das Ausbleiben einer Verschlechterung d.h. die Stabilität des Gesundheitszustands ein geeignetes Kriterium zur Messung des patientenrelevanten Nutzens dar.</p> <p><i>Tabelle 3: Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Verschlechterung des L-PF-Dyspnoe-Scores um &gt;5 Punkte und Anteil der Patienten ohne klinisch relevante Verschlechterung des L-PF-Husten-Scores um &gt;0,5 Punkte</i></p> <table border="1" data-bbox="277 1353 1339 1391"> <thead> <tr> <th data-bbox="277 1353 1055 1391">Endpunkt</th> <th data-bbox="1055 1353 1339 1391">Behandlungsunterschied</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="277 1391 1055 1391"></td> <td data-bbox="1055 1391 1339 1391"></td> </tr> </tbody> </table>	Endpunkt	Behandlungsunterschied			
Endpunkt	Behandlungsunterschied					

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)										
	<table border="1" data-bbox="275 483 1341 1010"> <thead> <tr> <th data-bbox="275 483 1055 547"></th> <th data-bbox="1055 483 1341 547">Nintedanib vs. BSC RR [95%-KI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2" data-bbox="275 547 1341 595"><b>Klinisch relevante Verschlechterung im L-PF zu Woche 52</b></td> </tr> <tr> <td data-bbox="275 595 1055 675">Klinisch relevante Verschlechterung des L-PF-Dyspnoe-Scores um &gt;5 Punkte</td> <td data-bbox="1055 595 1341 675">0,78 [0,65; 0,94]<sup>a</sup></td> </tr> <tr> <td data-bbox="275 675 1055 754">Klinisch relevante Verschlechterung des L-PF-Husten-Scores um &gt;0,5 Punkte</td> <td data-bbox="1055 675 1341 754">0,82 [0,69; 0,97]<sup>b</sup></td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="275 754 1341 1010"> <p>a: Im Dossier dargestellt als keine klinisch relevante Verschlechterung: OR [95%-KI]: 1,55 [1,12; 2,16]  b: Im Dossier dargestellt als keine klinisch relevante Verschlechterung: OR [95%-KI]: 1,52 [1,07; 2,16]  Quellen: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH &amp; Co. KG, 2020e), (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH &amp; Co. KG, 2020d)  RR [95% KI] berechnet mittels modifizierter Poisson Regression mit den Adjustierungsvariablen Ausgangswert und HRTC-Muster. OR [95% KI] berechnet mittels logistischer Regression mit den Adjustierungsvariablen Ausgangswert und HRTC-Muster.  Ein RR &lt;1 (siehe Tabelle) bzw. OR&gt;1 (siehe a und b) zeigt einen Behandlungseffekt zugunsten der Nintedanib-Therapie an. Falls zu Woche 52 kein Messwert vorlag, wurde dieser mittels MI ersetzt.  HRTC: High Resolution Computed Tomography; KI: Konfidenzintervall; L-PF: Living with Pulmonary Fibrosis; MI: Multiple Imputation; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko</p> </td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="275 1042 1341 1378">Das IQWIG schlägt im Methodenpapier 6.0 einen Wert von 15% der Skalenspannweite eines Erhebungsinstruments als Schwellenwert für eine für den Patienten hinreichend sicher spürbare Veränderung vor (IQWIG, 2020a). Daher hat BI diese Analysen als Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Hierbei zeigt sich für den L-PF-Dyspnoe-Score, den L-PF-Husten-Score, den L-PF-Symptom-Gesamtscore sowie für den L-PF-Impact-Score mit dem Schwellenwert 15% der Skalenspannweite jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil für Nintedanib im Vergleich zu BSC: Der Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung im L-PF-Husten-Score bzw. L-PF-Dyspnoe-Score um 15% (=15 Punkte) der Skalenspannweite (0 - 100 Punkte) im Vergleich zum Ausgangswert zu Woche 52 ist unter Nintedanib jeweils statistisch</p>		Nintedanib vs. BSC RR [95%-KI]	<b>Klinisch relevante Verschlechterung im L-PF zu Woche 52</b>		Klinisch relevante Verschlechterung des L-PF-Dyspnoe-Scores um >5 Punkte	0,78 [0,65; 0,94] <sup>a</sup>	Klinisch relevante Verschlechterung des L-PF-Husten-Scores um >0,5 Punkte	0,82 [0,69; 0,97] <sup>b</sup>	<p>a: Im Dossier dargestellt als keine klinisch relevante Verschlechterung: OR [95%-KI]: 1,55 [1,12; 2,16]  b: Im Dossier dargestellt als keine klinisch relevante Verschlechterung: OR [95%-KI]: 1,52 [1,07; 2,16]  Quellen: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH &amp; Co. KG, 2020e), (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH &amp; Co. KG, 2020d)  RR [95% KI] berechnet mittels modifizierter Poisson Regression mit den Adjustierungsvariablen Ausgangswert und HRTC-Muster. OR [95% KI] berechnet mittels logistischer Regression mit den Adjustierungsvariablen Ausgangswert und HRTC-Muster.  Ein RR &lt;1 (siehe Tabelle) bzw. OR&gt;1 (siehe a und b) zeigt einen Behandlungseffekt zugunsten der Nintedanib-Therapie an. Falls zu Woche 52 kein Messwert vorlag, wurde dieser mittels MI ersetzt.  HRTC: High Resolution Computed Tomography; KI: Konfidenzintervall; L-PF: Living with Pulmonary Fibrosis; MI: Multiple Imputation; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko</p>		
	Nintedanib vs. BSC RR [95%-KI]											
<b>Klinisch relevante Verschlechterung im L-PF zu Woche 52</b>												
Klinisch relevante Verschlechterung des L-PF-Dyspnoe-Scores um >5 Punkte	0,78 [0,65; 0,94] <sup>a</sup>											
Klinisch relevante Verschlechterung des L-PF-Husten-Scores um >0,5 Punkte	0,82 [0,69; 0,97] <sup>b</sup>											
<p>a: Im Dossier dargestellt als keine klinisch relevante Verschlechterung: OR [95%-KI]: 1,55 [1,12; 2,16]  b: Im Dossier dargestellt als keine klinisch relevante Verschlechterung: OR [95%-KI]: 1,52 [1,07; 2,16]  Quellen: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH &amp; Co. KG, 2020e), (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH &amp; Co. KG, 2020d)  RR [95% KI] berechnet mittels modifizierter Poisson Regression mit den Adjustierungsvariablen Ausgangswert und HRTC-Muster. OR [95% KI] berechnet mittels logistischer Regression mit den Adjustierungsvariablen Ausgangswert und HRTC-Muster.  Ein RR &lt;1 (siehe Tabelle) bzw. OR&gt;1 (siehe a und b) zeigt einen Behandlungseffekt zugunsten der Nintedanib-Therapie an. Falls zu Woche 52 kein Messwert vorlag, wurde dieser mittels MI ersetzt.  HRTC: High Resolution Computed Tomography; KI: Konfidenzintervall; L-PF: Living with Pulmonary Fibrosis; MI: Multiple Imputation; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko</p>												

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)
	signifikant niedriger als im Vergleichsarm (Tabelle 4) (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020e).	

Tabelle 4: Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung im L-PF um  $\geq 15\%$  (d.h. 15 Punkte) der Skalenspannweite (0 - 100 Punkte)

Endpunkt	Behandlungsunterschied Nintedanib vs. BSC RR [95%-KI]
<b>Verschlechterung des L-PF-Symptom-Gesamtscores um <math>\geq 15\%</math> der Skalenspannweite zu Woche 52</b>	
Verschlechterung des L-PF-Symptom-Gesamtscores um $\geq 15$ Punkte	0,67 [0,46; 0,99]
<b>Verschlechterung des L-PF-Dyspnoe-Scores um <math>\geq 15\%</math> der Skalenspannweite zu Woche 52</b>	
Verschlechterung des L-PF-Dyspnoe-Scores um $\geq 15$ Punkte	0,72 [0,54; 0,97]
<b>Verschlechterung des L-PF-Husten-Scores um <math>\geq 15\%</math> der Skalenspannweite zu Woche 52</b>	
Verschlechterung des L-PF-Husten-Scores um $\geq 15$ Punkte	0,72 [0,55; 0,93]
<b>Verschlechterung des L-PF-Impact-Scores um <math>\geq 15\%</math> der Skalenspannweite zu Woche 52</b>	
Verschlechterung des L-PF-Impact-Scores um $\geq 15$ Punkte	0,67 [0,47; 0,95]
Quellen: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020e) RR [95% KI] berechnet mittels modifizierter Poisson Regression mit den Adjustierungsvariablen Ausgangswert und HRCT-Muster. Ein RR <1 zeigt einen Behandlungseffekt zugunsten der Nintedanib-Therapie an. Falls zu Woche 52 kein Messwert vorlag, wurde dieser mittels MI ersetzt. HRCT: High Resolution Computed Tomography; KI: Konfidenzintervall; L-PF: Living with Pulmonary Fibrosis; MI: Multiple Imputation; RR: Relatives Risiko	

Auch für die gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich anhand des L-PF ein Vorteil von Nintedanib im Vergleich zu BSC. Dies wird deutlich im gezeigten Vorteil im L-PF-Impact-Score, welcher die krankheitsbedingte Beeinträchtigung der Lebensqualität abbildet. Zudem war der Anteil an Patienten, die die Frage hinsichtlich der Einschätzung ihrer Lebensqualität auf einer Skala von 0=extrem

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>									
	<p>schlecht bis 4=hervorragend im Vergleich zum Ausgangswert als schlechter (A) bzw. als unverändert oder besser (B) eingestuft hat, unter Nintedanib signifikant geringer bzw. höher im Vergleich zu BSC (Abbildung 4) (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH &amp; Co. KG, 2020e).</p> <div data-bbox="302 630 1321 1189"> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Kategorie</th> <th>Nintedanib</th> <th>Placebo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A: Verschlechterung (-3 bis -1 Punkte zu Woche 52 vs. Ausgangswert)</td> <td>32,4%</td> <td>40,1%</td> </tr> <tr> <td>B: Stabilität oder Verbesserung (0 bis +4 zu Woche 52 vs. Ausgangswert)</td> <td>67,6%</td> <td>59,9%</td> </tr> </tbody> </table> <p>■ Nintedanib ■ Placebo</p> </div> <p>Abbildung 4: Anteil der Patienten mit einer (A) Verschlechterung (-3 bis -1 Punkte) und mit einer (B) Stabilität oder Verbesserung (0 bis +4 Punkte) zu Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert im L-PF in der Frage zur Lebensqualität (L-PF Frage 21: „Wie war Ihre Lebensqualität?“, Frage ist bezogen auf die letzten 7 Tagen im Durchschnitt) Quelle: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH &amp; Co. KG, 2020e)</p>	Kategorie	Nintedanib	Placebo	A: Verschlechterung (-3 bis -1 Punkte zu Woche 52 vs. Ausgangswert)	32,4%	40,1%	B: Stabilität oder Verbesserung (0 bis +4 zu Woche 52 vs. Ausgangswert)	67,6%	59,9%	
Kategorie	Nintedanib	Placebo									
A: Verschlechterung (-3 bis -1 Punkte zu Woche 52 vs. Ausgangswert)	32,4%	40,1%									
B: Stabilität oder Verbesserung (0 bis +4 zu Woche 52 vs. Ausgangswert)	67,6%	59,9%									

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)
	Zusammenfassend zeigt sich anhand des Endpunkts L-PF eine deutliche Verbesserung der patientenberichteten atemungsbezogenen Krankheits-symptomatik Husten und Atemnot sowie eine Verbesserung in der patienten-berichteten krankheitsbedingten Beeinträchtigung der Lebensqualität gegenüber der ZVT. Diese Ergebnisse stützen die Aussage zum beträchtlichen Zusatznutzen von Nintedanib.	
	<p><b>5 Einordnung der unerwünschten Ereignisse</b></p> <p><b>5.1 Übergeordnete Betrachtung der Nebenwirkungen</b></p> <p>In der INBUILD Studie hatten fast alle Patienten in den beiden Behandlungsgruppen mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) (Nintedanib: 98,2%; Placebo: 93,1%; jeweils über die Gesamtstudiedauer; Tabelle 5). Für die Gesamtrate der SUE war in der INBUILD Studie kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zu beobachten (Tabelle 5). Für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führten, zeigte sich ein Nachteil für Nintedanib, dessen Ausmaß das IQWiG als nicht mehr als geringfügig einstuft und mit keinem Anhaltspunkt für einen höheren Schaden belegt, ausgehend von der Annahme, dass der Endpunkt der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zuzuordnen ist. Dies bestätigt eine neue Analyse der SUE, die zum Therapieabbruch führten. Hier zeigt sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Entsprechend handelt es sich bei den UE, die der Erhöhung der Abbruchrate zugrundeliegen, um nicht-schwerwiegende Ereignisse (Tabelle 5) (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH &amp; Co. KG, 2020e).</p>	<p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) zeigte sich in der Studie INBUILD kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Nintedanib + BSC und Placebo + BSC.</p> <p>Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs wurde in der Studie INBUILD ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Nintedanib + BSC gegenüber von Placebo + BSC festgestellt, der maßgeblich durch Diarrhöen bedingt wurde. Mit Ausnahme der Diarrhöen liegen keine Informationen zum Schweregrad der UEs, die zum Therapieabbruch geführt haben, vor.</p> <p>Bei den spezifischen UEs wurde in der Studie INBUILD für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Systemorganklasse (SOC)) ein statistisch signifikanter Nachteil von Nintedanib + BSC gegenüber Placebo + BSC festgestellt. Dieser Effekt wird maßgeblich durch den in dieser SOC enthaltenen PT (Preferred Term) Diarrhö bedingt, für den ebenfalls</p>

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)																																																																																									
	<p>Bei Betrachtung der Ergebnisse zu Sicherheitsendpunkten aller Phase III-Studien zu Nintedanib in den verschiedenen fibrosierenden ILD zeigt sich, dass das Sicherheitsprofil von Nintedanib über die alle Anwendungsgebiete hinweg – d.h. in der IPF, der interstitiellen Lungenerkrankung bei systemischer Sklerose (SSc-ILD) sowie in den anderen chronischen PF-ILD – konsistent ist und die Ergebnisse zum vorliegenden neuen Anwendungsgebiet dem bekannten Sicherheitsprofil entsprechen (Tabelle 5).</p> <p><i>Tabelle 5: Unerwünschte Ereignisse Nintedanib vs. Placebo – ILD indikationsübergreifend über 52 Wochen sowie über die Gesamtstudiendauer</i></p> <table border="1" data-bbox="280 813 1344 1380"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">IPF INPULSIS 1 + 2 (gepoolte Analyse)</th> <th colspan="2">PF-ILD INBUILD</th> <th colspan="2">SSc-ILD SENSCIS Gesamtpopulation</th> <th colspan="2">SSc-ILD SENSCIS Non-MMF-Population</th> </tr> <tr> <th>Nintedanib (n=638)</th> <th>Placebo (n=423)</th> <th>Nintedanib (n=332)</th> <th>Placebo (n=331)</th> <th>Nintedanib (n=288)</th> <th>Placebo (n=288)</th> <th>Nintedanib (n=149)</th> <th>Placebo (n=148)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="9"><b>Gesamtrate UE</b></td> </tr> <tr> <td>52 Wochen</td> <td>609 (95,5)</td> <td>379 (89,6)</td> <td>317 (95,5)</td> <td>296 (89,4)</td> <td>283 (98,3)</td> <td>276 (95,8)</td> <td>147 (98,7)</td> <td>141 (95,3)</td> </tr> <tr> <td>Gesamt- studiendauer</td> <td>-<sup>a</sup></td> <td>-<sup>a</sup></td> <td>326 (98,2)</td> <td>308 (93,1)</td> <td>283 (98,3)</td> <td>281 (97,6)</td> <td>147 (98,7)</td> <td>144 (97,3)</td> </tr> <tr> <td colspan="9"><b>Gesamtrate SUE</b></td> </tr> <tr> <td>Woche 52</td> <td>194 (30,4)</td> <td>127 (30,0)</td> <td>107 (32,2)</td> <td>110 (33,2)</td> <td>69 (24,0)</td> <td>62 (21,5)</td> <td>33 (22,1)</td> <td>40 (27,0)</td> </tr> <tr> <td>Gesamt- studiendauer</td> <td>-<sup>a</sup></td> <td>-<sup>a</sup></td> <td>147 (44,3)</td> <td>164 (49,5)</td> <td>88 (30,6)</td> <td>79 (27,4)</td> <td>43 (28,9)</td> <td>51 (34,5)</td> </tr> <tr> <td colspan="9"><b>Therapieabbruch aufgrund UE</b></td> </tr> <tr> <td>Woche 52</td> <td>123 (19,3)</td> <td>55 (13,0)</td> <td>65 (19,6)</td> <td>34 (10,3)</td> <td>46 (16,0)</td> <td>25 (8,7)</td> <td>31 (20,8)</td> <td>16 (10,8)</td> </tr> </tbody> </table>		IPF INPULSIS 1 + 2 (gepoolte Analyse)		PF-ILD INBUILD		SSc-ILD SENSCIS Gesamtpopulation		SSc-ILD SENSCIS Non-MMF-Population		Nintedanib (n=638)	Placebo (n=423)	Nintedanib (n=332)	Placebo (n=331)	Nintedanib (n=288)	Placebo (n=288)	Nintedanib (n=149)	Placebo (n=148)	<b>Gesamtrate UE</b>									52 Wochen	609 (95,5)	379 (89,6)	317 (95,5)	296 (89,4)	283 (98,3)	276 (95,8)	147 (98,7)	141 (95,3)	Gesamt- studiendauer	- <sup>a</sup>	- <sup>a</sup>	326 (98,2)	308 (93,1)	283 (98,3)	281 (97,6)	147 (98,7)	144 (97,3)	<b>Gesamtrate SUE</b>									Woche 52	194 (30,4)	127 (30,0)	107 (32,2)	110 (33,2)	69 (24,0)	62 (21,5)	33 (22,1)	40 (27,0)	Gesamt- studiendauer	- <sup>a</sup>	- <sup>a</sup>	147 (44,3)	164 (49,5)	88 (30,6)	79 (27,4)	43 (28,9)	51 (34,5)	<b>Therapieabbruch aufgrund UE</b>									Woche 52	123 (19,3)	55 (13,0)	65 (19,6)	34 (10,3)	46 (16,0)	25 (8,7)	31 (20,8)	16 (10,8)	<p>ein statistisch signifikanter Nachteil von Nintedanib + BSC gegenüber Placebo + BSC festgestellt wurde.</p> <p>Zudem zeigte sich ein statistisch signifikanter Nachteil für den in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen enthaltenen PT Appetit vermindert. Für den Endpunkt Appetit vermindert zeigte sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter. Für Patienten ≥ 65 lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor. Für Patienten &lt; 65 ergab sich ein statistisch signifikanter Nachteil von Nintedanib gegenüber BSC.</p> <p>Für den Endpunkt Leber- und Gallenerkrankungen (SOC) wurde in der Studie INBUILD ein statistisch signifikanter Nachteil von Nintedanib + BSC gegenüber Placebo + BSC festgestellt.</p> <p>Die UEs im SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts sowie im PT Appetit vermindert waren jeweils zum überwiegenden Teil nicht schwerwiegend. Die UEs im PT Diarrhö (CTCAE ≥ 3) und im SOC Leber- und Gallenerkrankungen werden hingegen als schwerwiegende Nebenwirkungen eingestuft.</p>
	IPF INPULSIS 1 + 2 (gepoolte Analyse)		PF-ILD INBUILD		SSc-ILD SENSCIS Gesamtpopulation		SSc-ILD SENSCIS Non-MMF-Population																																																																																				
	Nintedanib (n=638)	Placebo (n=423)	Nintedanib (n=332)	Placebo (n=331)	Nintedanib (n=288)	Placebo (n=288)	Nintedanib (n=149)	Placebo (n=148)																																																																																			
<b>Gesamtrate UE</b>																																																																																											
52 Wochen	609 (95,5)	379 (89,6)	317 (95,5)	296 (89,4)	283 (98,3)	276 (95,8)	147 (98,7)	141 (95,3)																																																																																			
Gesamt- studiendauer	- <sup>a</sup>	- <sup>a</sup>	326 (98,2)	308 (93,1)	283 (98,3)	281 (97,6)	147 (98,7)	144 (97,3)																																																																																			
<b>Gesamtrate SUE</b>																																																																																											
Woche 52	194 (30,4)	127 (30,0)	107 (32,2)	110 (33,2)	69 (24,0)	62 (21,5)	33 (22,1)	40 (27,0)																																																																																			
Gesamt- studiendauer	- <sup>a</sup>	- <sup>a</sup>	147 (44,3)	164 (49,5)	88 (30,6)	79 (27,4)	43 (28,9)	51 (34,5)																																																																																			
<b>Therapieabbruch aufgrund UE</b>																																																																																											
Woche 52	123 (19,3)	55 (13,0)	65 (19,6)	34 (10,3)	46 (16,0)	25 (8,7)	31 (20,8)	16 (10,8)																																																																																			

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung									Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>										
	Gesamt- studiendauer	- <sup>a</sup>	- <sup>a</sup>	73 (22,0)	48 (14,5)	50 (17,4)	29 (10,1)	33 (22,1)	18 (12,2)	In der Kategorie Nebenwirkungen ergeben sich insgesamt negative Effekte für Nintedanib gegenüber BSC.	
	<b>Therapieabbruch aufgrund SUE</b>										
	Woche 52	50 (7,8)	44 (10,4)	28 (8,4)	29 (8,8)	11 (3,8)	16 (5,6)	8 (5,4)	11 (7,4)		
	Gesamt- studiendauer	- <sup>a</sup>	- <sup>a</sup>	34 (10,2)	39 (11,8)	12 (4,2)	20 (6,9)	9 (6,0)	13 (8,8)		
	<p>Quellen: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH &amp; Co. KG, 2020d), (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH &amp; Co. KG, 2020e)                  Anzahl der Patienten mit Ereignis: N (%)                  a: Die Studiendauer der INPULSIS Studien betrug nur 52 Wochen, daher wird zum studienübergreifenden Vergleich der Auswertungszeitpunkt 52 Wochen herangezogen.                  IPF: Idiopathic Pulmonary Fibrosis (Idiopathische Lungenfibrose); MMF: Mycophenolat Mofetil/Mycophenolsäure als Natrium-salz; PF-ILD: Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease (Progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankung); SSC-ILD: Systemic Sclerosis-associated Interstitial Lung Disease (Interstitielle Lungenerkrankung bei systemischer Sklerose); SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>										
	<p><b>5.2 Einordnung des UE Diarrhö</b></p> <p>Nintedanib zeigt den für die Wirkstoffklasse typischen Nebenwirkungsschwerpunkt im gastrointestinalen Bereich. Das Leitereignis ist hierbei die Diarrhö.</p> <p>Die Diarrhö stellt eine aus den mit Nintedanib durchgeführten RCT bekannte Nebenwirkung dar, die im klinischen Alltag gut behandelt werden kann. Bisherige Informationen aus vorliegenden RCT zeigen, dass bei den meisten Patienten das UE Diarrhö einen milden bis moderaten Verlauf nimmt und die Therapie mit Nintedanib für die überwiegende Anzahl der Patienten langfristig fortgeführt werden kann.</p>										

### ***Häufigkeit und Schweregrad der Diarrhö in der INBUILD Studie***

Das häufigste UE war Diarrhö, das über die Gesamtstudiendauer bei 25,7% der Patienten in der Placebo-Gruppe und bei 72,3% in der Nintedanib-Gruppe auftrat. Von den Patienten in der Nintedanib-Gruppe, die Diarrhö hatten, hatte die überwiegende Mehrheit (207 Patienten, 62,3%) eine nicht-schwere Diarrhö (CTCAE-Grad <3), was einer Zunahme der Stuhlgänge um bis zu 6 pro Tag entspricht. Unter den Nintedanib-behandelten Patienten mit einer schweren Diarrhö (CTCAE ≥3) waren alle Patienten (33 Patienten, 9,9%; 4 Patienten ohne Information zum CTCAE-Grad wurden konservativ in die Gruppe CTCAE ≥3 eingeordnet) dem CTCAE-Grad 3 zuzuordnen. Diarrhöen des Schweregrads 4 oder 5 traten nicht auf (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020d). Wie auch in der IQWiG-Dossierbewertung angemerkt, weicht die Definition der CTCAE-Graduierung in der INBUILD Studie von der Version 4.0 der CTCAE-Definition ab (U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, 2009). Die Definition in der INBUILD Studie erfasst unter Grad 3 keine Indikation zur Krankenhauseinweisung. Eine Hospitalisierung bzw. deren Verlängerung wurde in der INBUILD Studie als SUE separat berichtet. Der Schweregrad 3 in der INBUILD Studie ist daher nicht als schwerwiegendes UE zu erfassen und bedeutet dadurch eine deutlich geringere Gewichtung in der Bewertungsrelevanz.

Schwerwiegende Diarrhoe, die eine Hospitalisierung erforderlich machte bzw. diese verlängerte, traten bei 3 Patienten im Nintedanib Arm auf; ein Therapieabbruch erfolgte hieraus nicht (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020d), (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020e).

### ***Behandlung und Outcome der Diarrhoe***

Als therapeutische Möglichkeiten zur Behandlung der Diarrhoe kommen laut Fachinformation und im Studienprotokoll der INBUILD Studie, je nach Schweregrad, verschiedenen Optionen in Betracht. Dazu zählen eine symptomatische Therapie mit Loperamid, eine Therapieunterbrechung und/oder eine Dosisreduktion.

In der Nintedanib-Gruppe führte Diarrhö insgesamt bei 21 Patienten zum Therapieabbruch und bei 65 Patienten zu dauerhafter Reduktion der Nintedanib Dosis (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020e). Somit setzten über 90% der Patienten mit Diarrhö die Behandlung mit Nintedanib fort, woraus abzuleiten ist,

Die Ausführungen werden 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 beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>dass sich das UE Diarrhö bei den meisten Patienten des Nintedanib-Arms entsprechend den Empfehlungen des Prüfplans gut kontrollieren ließ.</p> <p>Die Nebenwirkung tritt bei den meisten Patienten früh innerhalb der ersten drei Behandlungsmonate auf (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH &amp; Co. KG, 2020f). Das bedeutet, dass der Zeitpunkt des Auftretens der Diarrhö und die daraus resultierende Maßnahme relativ verlässlich antizipiert werden können. Dies sollte mit dem Patienten vor Therapieeinleitung mit Nintedanib besprochen werden und ist Grundvoraussetzung für eine erfolgreiche und rasche UE-Behandlung.</p> <p><b>Schlussfolgerungen</b></p> <p>Vor dem Hintergrund der chronischen PF-ILD als einer mit hoher Mortalität assoziierten Erkrankung und dem im Allgemeinen guten Verträglichkeitsprofil von Nintedanib ist die Diarrhö als aufklärungs- und behandlungsrelevant anzusehen.</p> <p>Es ergibt sich in der Zusammenschau zur Einordnung des UE Diarrhö jedoch, dass dieses für die ganz überwiegende Zahl der Patienten im klinischen Alltag aufgrund der nicht-schweren Verlaufsform gut handhabbar ist und die Therapie der chronischen PF-ILD mit Nintedanib langfristig fortgeführt werden kann. Somit kann an chronischer PF-ILD leidenden Patienten mit Nintedanib eine wirksame und sichere Therapie ihrer Lungenerkrankung zur Verfügung gestellt werden.</p>	<p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich in der Studie INBUILD kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>In der Kategorie Morbidität wurde für den kombinierten Endpunkt akute Exazerbation oder Tod ein statistisch signifikanter Vorteil von Nintedanib + BSC gegenüber Placebo + BSC festgestellt.</p> <p>Für den Endpunkt Symptomatik, erhoben mittels K-BILD-Gesamtscore, zeigte sich in der Studie INBUILD kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Für den Endpunkt EQ-5D VAS zur Erfassung des Gesundheitszustands zeigte sich kein statistisch</p>

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)
		<p>signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>In der Kategorie Lebensqualität wurden keine verwertbaren Daten vorgelegt.</p> <p>In der Kategorie Nebenwirkungen ergeben sich insgesamt negative Effekte für Nintedanib gegenüber BSC.</p> <p>Unter Abwägung der vorliegenden Daten kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass ein geringer Zusatznutzen von Nintedanib gegenüber BSC für die Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer PF-ILD vorliegt.</p> <p>In der Gesamtschau wird für Nintedanib zur Behandlung anderer chronischer progredient fibrosierender interstitieller Lungenerkrankungen ein Hinweis für einen geringen Zusatznutzen von Nintedanib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC abgeleitet.</p>

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)
	<p><b>6 Patientenzahlen</b></p> <p>Die Modellierung der Patientenzahlen für GKV-Versicherte in Deutschland im Anwendungsgebiet der anderen chronischen PF-ILD wurde sequenziell in drei Rechenschritten vorgenommen. Grundlage der Rechenschritte bildeten dabei jeweils Quellen, welche im Zuge einer eigens dafür konzipierten systematischen Recherche identifiziert wurden.</p> <p>Die Rechenschritte umfassten dabei im Wesentlichen das Ableiten der Prävalenz der ILD unter GKV-Versicherten in Deutschland (<b>Schritt 1</b>). Dem schloss sich das Ableiten der Patientenzahlen erwachsener GKV-Versicherter mit ILD durch potenziell progredient fibrosierende Entitäten (<b>Schritt 2</b>) sowie erwachsener GKV-Versicherter mit progredient fibrosierender ILD der unter Schritt 2 eingeschlossenen Entitäten unter Verwendung des jeweiligen Anteils eines progredient fibrosierenden Verlaufs der einzelnen Entitäten an (<b>Schritt 3</b>) (Dietrich &amp; Institut für evidenzbasierte Positionierung im Gesundheitswesen, 2020). Das IQWiG folgt dieser sequenziellen Ableitung grundsätzlich, benennt aber primär zu Schritt 1 Kritikpunkte, welche nach Ansicht des IQWiG dazu führen, dass die im Dossier abgeleitete Anzahl an Patienten im Anwendungsgebiet nicht bewertet werden kann. Die vom IQWiG genannten Kritikpunkte werden im Folgenden aufgegriffen und die Sichtweise von BI erläutert.</p> <p>In diesem Zusammenhang ist vorab festzustellen, dass es sich bei der chronischen PF-ILD um ein Krankheitsbild unterschiedlicher Ursachen handelt. Die häufigste Form ist dabei die IPF, welche regelhaft einen progredient fibrosierenden Verlauf nimmt, jedoch nicht Teil des vorliegenden neuen Anwendungsgebietes ist. Neben der IPF können der chronischen PF-ILD eine Vielzahl weiterer Krankheitsentitäten zugrunde liegen, welche allesamt selten, mitunter auch extrem selten auftreten. Der</p>	<p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer geht von 4.457-11.416 GKV-versicherter Patienten in der Zielpopulation aus. Insgesamt ist die vom pharmazeutischen Unternehmer angegebene Spanne mit erheblichen Unsicherheiten verbunden. Dies liegt darin begründet, dass die der Schätzung im Dossier zugrunde gelegte Prävalenzangabe für ILDs nur sehr eingeschränkt für die Herleitung der Zielpopulation geeignet ist, da diese gemäß der IQWiG Nutzenbewertung verschiedene Kriterien einer Prävalenz nicht erfüllt (u. a sind inzidente Patientinnen und Patienten nicht beinhaltet und verstorbene mit umfasst. Darüber hinaus wurden einige Diagnosen nicht berücksichtigt, die mit einer ILD einhergehen können).</p> <p>Die hier genannte Spanne wird aufgrund der begrenzten Datenlage trotz der Unsicherheiten abgebildet.</p>

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)
	<p>in diesem Setting erwartbar schwierigen Datenlage zu Patientenzahlen wurde bei der Erstellung des Dossiers gezielt mit der Durchführung einer systematischen Recherche begegnet. Das IQWiG kritisiert dabei weder das Vorgehen bei der Recherche noch die Vollständigkeit der dabei aufgefundenen Quellen. Die hohe Zahl an möglichen Entitäten sowie deren Seltenheit führen jedoch dazu, dass nicht immer zu allen Entitäten oder Modellierungsschritten ausreichend umfassende und qualitativ hochwertige epidemiologische Literatur identifiziert werden kann. Einige der Modellierungsschritte mussten demnach auf Basis von nur limitiert verfügbarer Literatur oder unter Hinzunahme von Annahmen durchgeführt werden. Ein solches Vorgehen führt naturgemäß zu einer verringerten Aussagesicherheit, welche im vorliegenden Anwendungsgebiet jedoch unvermeidbar ist. Dieser Unsicherheit wurde im Dossier durch Angabe sehr breiter Spannen sowie dem Verzicht auf Basiswerte Rechnung getragen.</p> <p><b>Zu Schritt 1)</b></p> <p>Zur Häufigkeit der ILD in Deutschland wurde nur eine Publikation identifiziert (Schwarzkopf et al., 2018). Die zugrundeliegende Studie wurde auf Basis von Versichertendaten der AOK der Jahre 2009 bis 2014 erstellt. Zusätzlich wurde aus dem europäischen Ausland eine weitere Studie gefunden, welche Angaben zur Prävalenz der ILD innerhalb des Départements Seine-Saint-Denis nahe Paris berichtet (Duchemann et al., 2017).</p> <p>Im Dossier wurde als Grundlage der Schätzung der Prävalenz der ILD in Deutschland die Studie von Schwarzkopf et al. herangezogen, in welcher erwachsene Patienten mit Diagnosen zu neun unterschiedlichen ILD-Entitäten eingeschlossen wurden. Ausgehend von allen Patienten mit Diagnose nach <i>International Classification of Diseases (ICD-10)</i> einer dieser Entitäten im betrachteten Zeitraum</p>	

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)
	<p>(454.254 Patienten), grenzen die Autoren um Schwarzkopf et al. die Zielpopulation stufenweise um solche Patienten ein, zu welchen aufgrund der Art und Weise der Diagnosestellung nicht mit Bestimmtheit von einer validen Diagnose einer ILD ausgegangen werden kann. Die verbliebenen 86.105 Patienten mit gesicherter Diagnose, wurden im Folgenden zudem um solche Patienten verringert, zu welchen entweder die jeweilig gestellten Diagnosen nicht plausibel waren oder andere relevante Information zu den Patienten nicht vorlagen. Die verbleibenden 58.364 Patienten der finalen Kohorte untergliedern Schwarzkopf et al. in eine prävalente und eine inzidente Population, wobei die inzidente Population alle während des betrachteten Zeitraums neu an ILD erkrankten Patienten mit einem Beobachtungszeitraum von mind. 12 Monaten vor dem Zeitpunkt der Diagnose umfasst.</p> <p>Zur Berechnung des Minimalwerts zur Prävalenz der ILD in Deutschland wurde im Dossier die Anzahl der von Schwarzkopf et al. als prävalent ausgewiesenen Patienten herangezogen (21.543 Patienten). Zum Bilden des Maximalwerts wurde der Anteil prävalenter Patienten innerhalb der finalen Kohorte auf die Kohorte aller Patienten mit gesicherter Diagnose übertragen (31.783 Patienten). In der betrachteten Population entspricht dies einer Spanne zur Prävalenz der ILD von 89–131 pro 100.000 Personen sowie von 106–156 pro 100.000 Personen unter ausschließlich Erwachsenen.</p> <p>In seiner Nutzenbewertung führt das IQWiG aus, dass die von Schwarzkopf et al. als prävalent ausgewiesene Patientenzahl lediglich aus einer Restgruppe von Patienten bestehe, in welcher sämtliche neu erkrankte Patienten fehlten. BI stimmt dem IQWiG zu, dass durch diese durch Schwarzkopf et al. vorgenommen Kriterien zur Einstufung als prävalent bzw. inzident davon ausgegangen werden kann, dass auch innerhalb der als inzident bezeichneten Population Patienten enthalten sind, welche zur Ableitung der Prävalenz der ILD berücksichtigt werden können. Eine</p>	

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)
	<p>Hinzunahme dieser Patienten würde jedoch in jedem Fall eine deutliche Überschätzung zur Folge haben, da dann zwar alle Neuerkrankten berücksichtigt würden, nicht aber die Verstorbenen (s.u.).</p> <p>Dies wird auch mit Blick auf die Studie von Duchemann et al. deutlich: Im untersuchten Département liegt die Prävalenz der ILD in der allgemeinen Bevölkerung <math>\geq 15</math> Jahre bei 97,9 pro 100.000 Personen und damit im unteren Bereich der aus Schwarzkopf et al. abgeleiteten Prävalenz. Betrachtet man zudem explizit die Prävalenz der ILD unter Personen europäischer Herkunft, berichten Duchemann et al. einen Wert von nur noch 37,3 pro 100.000 Personen. Diese Prävalenz liegt unterhalb des aus Schwarzkopf et al. abgeleiteten Minimalwerts.</p> <p>Vor dem Hintergrund des deutschen Versorgungskontexts lässt sich mit Blick auf die Ergebnisse von Duchemann et al. daher nicht auf eine Unterschätzung der aus Schwarzkopf et al. abgeleiteten Prävalenz der ILD in Deutschland schließen. Weitere internationale Quellen berichten ebenfalls Prävalenzwerte, welche unterhalb der aus Schwarzkopf et al. abgeleiteten Spanne liegen (Coultas et al., 1994; Olson et al., 2018). So leiten Olson et al. für Europa eine Prävalenz der ILD von 6,376 pro 100.000 Personen ab und Coultas et al. berichten für New Mexico in den USA einen Wert von 67,2 pro 100.000 Personen für Frauen und 80,9 pro 100.000 Personen für Männer. Eine Rationale, weshalb im internationalen Vergleich die Prävalenz der ILD in Deutschland erheblich höher liegen sollte, existiert aus Sicht von BI nicht.</p> <p>Zu Schritt 1 führt das IQWiG weiterhin aus, dass die von Schwarzkopf et al. berichteten Patientenzahlen durch den mehrjährigen Erfassungszeitraum auch verstorbene Patienten umfassen würden und somit keine Rückschlüsse auf die in einem Betrachtungsjahr lebenden Patienten gezogen werden könnten.</p>	

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)
	<p>BI stimmt dem IQWiG zu, dass verstorbene Patienten in der Modellierung der Patientenzahl im Anwendungsgebiet nicht berücksichtigt werden konnten. Ursächlich dafür war der Umstand, dass die dazu notwendigen Informationen in den identifizierten Quellen nicht vorlagen. Da es sich bei ILD um Erkrankungen von mitunter hoher Sterblichkeit handelt, hat dies potenziell eine Überschätzung der Anzahl prävalenter Patienten mit ILD zu Folge.</p> <p>Ein weiterer Kritikpunkt des IQWiG war, dass einige der ICD-10 Codes, denen ILD zugrunde liegen, die zur Ausbildung eines <i>progredient fibrosierenden</i> Phänotyps führen können, von der Studie von Schwarzkopf et al. nicht umfasst wurden. BI stimmt diesem Kritikpunkt grundsätzlich zu, weist in diesem Zusammenhang aber erneut darauf hin, dass die Modellierung der Patientenzahlen im Anwendungsgebiet trotz vorhandener Limitation jeweils immer auf Basis der bestverfügbaren Evidenz durchgeführt wurde. Die Studie von Schwarzkopf et al. stellt die einzige für Deutschland relevante Quelle zur Ableitung der Prävalenz der ILD dar, die im Zuge einer systematischen Recherche identifiziert wurde. Es lagen demnach keine Informationen vor, die die Berücksichtigung dieser ICD-10 Codes möglich gemacht hätten. Die angesprochene Nichtberücksichtigung dieser ICD-10 Codes könnte potenziell eine Unterschätzung der Prävalenz der ILD zur Folge haben.</p> <p>Im Zusammenhang mit Schritt 1 der Berechnungen führt das IQWiG zudem aus, dass Adjustierungen z. B. zum Alter und Geschlecht fehlen, um die Ergebnisse, die aus der Analyse mit den Versicherten der AOK gewonnen wurde, auf die Gesamtheit der GKV zu übertragen.</p> <p>Da die Autoren um Schwarzkopf et al. explizit darauf hinweisen, dass das eingeschlossene Patientenkollektiv als repräsentativ für Deutschland angesehen werden kann, ist eine Adjustierung aus Sicht von BI nicht angezeigt. Zudem stimmt BI dem</p>	

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)
	<p>IQWiG zwar zu, dass Adjustierungen innerhalb eines Settings mit hoher Aussage-sicherheit und engen Spannungsgrenzen eine sinnvolle Ergänzung darstellen, um die Präzision der abgeleiteten Patientenzahlen weiter erhöhen zu können. Da im vorliegenden Anwendungsgebiet für mehrere Modellierungsschritte mit teilweise erheblichen Unsicherheiten umgegangen werden muss und die Spannungsgrenzen entsprechend breit gewählt wurden, stellt eine Adjustierung, die ohnehin nur eine eher geringfügige Verschiebung der Prävalenzzahlen bewirken würde, aber keine sinnvolle Maßnahme dar.</p> <p>Insgesamt bleibt festzuhalten, dass durch die in diesen seltenen Erkrankungen sehr limitierte Datenlage sowie die in einigen Aspekten von der im Kontext der Nutzen-bewertung relevanten Fragestellung abweichende Vorgehensweise in der Studie durch Schwarzkopf et al., gewisse methodische Unsicherheiten bestehen. Im Zuge der Ableitung der Prävalenz der ILD mussten daher für einzelnen Berechnungs-schritte Umstände in Kauf genommen werden, die für sich betrachtet potenziell zu einer Unter- oder Überschätzung der Prävalenz der ILD führen könnten. In Summe besteht diesbezüglich aus Sicht von BI jedoch kein Ungleichgewicht zugunsten einer Unter- oder Überschätzung, sodass insgesamt von einer bestmöglichen Schätzung der Patientenzahlen zu ILD in Deutschland ausgegangen werden kann. Dem Umfang der Unsicherheiten in der Ableitung der Patientenzahlen wurde durch Angabe breiter Spannen bereits in diesem Schritt begegnet.</p> <p><b>Zu Schritt 2)</b></p> <p>Hinsichtlich der Anteile der einzelnen Entitäten an der Gesamtheit der ILD wurden im Zuge der systematischen Recherche zwei umfangreiche Erhebungen aus Deutschland identifiziert (Kreuter et al., 2018; Schwarzkopf et al., 2018): Zum einen die oben bereits beschriebene Studie von Schwarzkopf et al. auf Basis von</p>	

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)
	<p>36.817 IL-D-Patienten, zum anderen eine Auswertung des EXCITING-ILD-Registers von Kreuter et al. auf Basis von 601 IL-D-Patienten. Bei letzterem handelt es sich um ein multizentrisches, nicht-interventionelles, prospektives Erkrankungsregister für IL-D.</p> <p>Die unteren Spannungsgrenzen der Patientenzahlen der jeweiligen Entität wurden dadurch ermittelt, dass jeweils der Minimalwert zur IL-D aus Schritt 1 mit dem niedrigeren der Anteilswerte aus den beiden genannten Erhebungen multipliziert wurde, bzw. zum Bilden der oberen Spannungsgrenzen der Maximalwert aus Schritt 1 mit dem jeweils höheren der Anteilswerte aus den beiden Studien.</p> <p>In seiner Nutzenbewertung führt das IQWiG zu Schritt 2 aus, dass sich die Anteilswerte aus der Publikation von Schwarzkopf et al. auf neu erkrankte Patienten mit einer IL-D bezögen. Dies sei beim Übertragen auf eine prävalente Population mit Unsicherheit behaftet. Zudem sei nicht ersichtlich, ob sich die Anteilswerte aus Kreuter et al. auf inzidente oder prävalente Patienten bezögen.</p> <p>BI stimmt mit dem IQWiG überein, dass aus der Quelle zum EXCITING-ILD-Register nicht eindeutig hervorgeht, ob prävalente oder inzidente Patienten betrachtet wurden. Vor dem Hintergrund, dass es sich um ein seit 2015 aktives Register handelt in welches die 601 Patienten nicht neu eingeschlossenen worden sein dürften, kann jedoch eher von einem prävalenten Patientenkollektiv ausgegangen werden. In Zusammenhang mit der Unsicherheit aus den Anteilswerten aus Schwarzkopf et al. weist BI darauf hin, dass aus diesem Grund jeweils beide Quellen zur Bildung der Spanne zu Patienten mit IL-D und einer potenziell progredient fibrosierenden Entität herangezogen wurden. Die daraus resultierende Spanne gestaltet sich entsprechend breiter, um auch in diesem Schritt Unsicherheiten Rechnung zu tragen.</p>	

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)
	<p>Als weiteren Punkt zu Schritt 2 merkt das IQWiG an, dass die Anteilswerte einiger Entitäten in der Modellierung unberücksichtigt geblieben seien. Dabei handle es sich unter anderem um die idiopathische lymphoide interstitielle Pneumonie, idiopathische pleuroparenchymale Fibroelastose und kryptogene organisierende Pneumonie (als Subentitäten der idiopathischen interstitiellen Pneumonie) sowie arzneimittel- und strahlenassoziierte ILD.</p> <p>Zu diesem Aspekt weist BI darauf hin, dass sich die Wahrscheinlichkeit einen progredient fibrosierenden Phänotyp der ILD auszubilden zwischen den einzelnen Entitäten stark unterscheiden kann. Soweit bekannt kann sich auch im Rahmen der vom IQWiG genannten Entitäten eine PF-ILD ausbilden, ein solcher Verlauf hat unter diesen Entitäten jedoch nur eine geringe Wahrscheinlichkeit. Solche Entitäten wurden daher von der Modellierung der Zielpopulation ausgespart. Die Basis der Auswahl der in die Modellierung eingeflossenen Entitäten bildete eine medizinische Übersichtsarbeit von Cottin et al. (Cottin et al., 2018).</p> <p><b>Zu Schritt 3)</b></p> <p>Ziel des dritten Berechnungsschritts war es, die Anteile der tatsächlich progredient fibrosierenden Verläufe innerhalb der Entitäten in die Modellierung aufzunehmen. Zu diesem Schritt merkt das IQWiG an, dass zu den aus der identifizierten Literatur extrahierten Anteilswerten offen sei, ob diese aus einer bezüglich der unterschiedlichen Erkrankungsdauer repräsentativen prävalenten Population ermittelt worden seien. Die extrahierten Anteilswerte seien daher mit Unsicherheit behaftet. Zur Verdeutlichung nennt das IQWiG das Beispiel der Sarkoidose. Es führt aus, dass je nach Quelle ein Anteilswert von 5% (Schupp et al., 2018) oder von 20% (Wijsenbeek et al., 2019) mit einem chronischen progredient fibrosierenden Verlauf</p>	

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)
	<p>berichtet wurde. Die Publikation von Schupp et al. basiert dabei auf einer Auswertung von 1.664 Patienten mit Sarkoidose und Lungenbeteiligung, während die Zahlen aus Wijzenbeek et al. aus einer umfassenden internationalen Befragung von Pulmologen, Rheumatologen und Internisten aus dem Jahr 2017 stammen.</p> <p>Im konkreten Beispiel des IQWiG zu den Anteilswerten zur Sarkoidose, wurde der Ableitung der Zielpopulation die Originalarbeit von Schupp et al. zugrunde gelegt, da diese - anders als die Publikation von Wijzenbeek et al. - auf einer tatsächlichen Erhebung basiert. Wie im Dossier beschrieben, wurde dieses Vorgehen so in allen vergleichbar gelagerten Fällen angewandt.</p> <p>Grundsätzlich ist darauf hinzuweisen, dass die Datenlage auch für die Anteilswerte der progredient fibrosierenden Verläufe der unterschiedlichen Entitäten stark limitiert war. Gleichzeitig fanden sich zu den Anteilswerten unter den Quellen mitunter sehr heterogene Angaben. Da im Zuge der systematischen Recherche keine Quellen spezifisch für Deutschland identifiziert wurden, musste hilfsweise auf internationale Quellen zurückgegriffen werden. Angesichts der vorhandenen Limitationen in der verfügbaren Literatur stellt daher das Vorgehen aus Sicht von BI trotz aller Limitationen und Unsicherheiten dennoch die bestmögliche Annäherung an die tatsächlichen Patientenzahlen dar.</p> <p><b>Fazit</b></p> <p>Abschließend bleibt festzuhalten, dass es im Kontext der Modellierung der Patientenzahlen unterschiedliche Faktoren gibt, die eine mögliche Unterschätzung begünstigen, ebenso wie Faktoren, die eine Überschätzung der abgeleiteten Patientenzahl nach sich ziehen können. Dies hat unterschiedliche Ursachen. Zum einen handelt es sich bei der chronischen PF-ILD um ein Krankheitsbild, das eine Vielzahl unterschiedlicher ursächlicher Entitäten umfasst, die ganz überwiegend</p>	

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)
	<p>selten auftreten. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit, epidemiologische Angaben zu allen relevanten Entitäten zu identifizieren. Diesem Umstand wurde mit dem Durchführen einer systematischen Recherche bestmöglich begegnet. Aufgrund der Seltenheit der zugrunde liegenden Entitäten stand dennoch nur eine sehr begrenzte, komplexe und heterogene Literaturliste zur Verfügung.</p> <p>Vor diesem Hintergrund stimmen BI und das IQWiG an dieser Stelle überein, dass die Ableitung der Zielpopulation in Summe mit deutlichen Unsicherheiten verbunden ist, dies unter den gegebenen Rahmenbedingungen jedoch derzeit die bestmögliche Annäherung darstellt. BI geht daher weiterhin davon aus, dass die tatsächliche Zahl erwachsener GKV-Versicherter mit chronischer PF-ILD in Deutschland innerhalb der im Dossier berichteten Spanne von 4.457 - 11.416 Personen liegt.</p>	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

## Literaturverzeichnis

1. Alonso, A., Bigirimurame, T., Burzykowski, T., Buyse, M., Molenberghs, G., Muchene, L., et al 2017. *Applied surrogate endpoint evaluation methods with SAS and R*, Chapman and Hall/CRC.
2. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2019a. Patient-Reported Outcome Validation Report.
3. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2019b. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4A - Nintedanib (Ofev®), Idiopathische Lungenfibrose. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3050/2019-04-09\\_Modul4A\\_Nintedanib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3050/2019-04-09_Modul4A_Nintedanib.pdf)
4. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2019c. Content Validation of the Patient-Reported Outcome (PRO) Measures in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease (PF-ILD).
5. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2020a. Consensus Document on Patient-Reported Outcomes Relevant to Determine Treatment Benefit in Progressive Fibrosing-Interstitial Lung Disease.
6. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2020b. PRO Ability to detect change Report.
7. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2020c. Validation of the Living with Pulmonary Fibrosis (L-PF) Questionnaire in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease (Progressive Fibrosing ILD).
8. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2020d. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4A - Nintedanib (Ofev®), Andere chronische progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankungen. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3911/2020-08-05\\_Modul4A\\_Nintedanib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3911/2020-08-05_Modul4A_Nintedanib.pdf)
9. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2020e. Zusätzliche Analysen.
10. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2020f. Fachinformation Ofev®.
11. Brown, K. K., Martinez, F. J., Walsh, S. L. F., Thannickal, V. J., Prasse, A., Schlenker-Herceg, R., et al 2020. The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Eur Respir J*, 55(6).
12. Bujkiewicz, S., Achana, F., Papanikos, T., Riley, R. & Abrams, K. 2019. National Institute for Health and Care Excellence, Technical Support Document 20: Multivariate meta-analysis of summary data for combining treatment effects on correlated outcomes and evaluating surrogate endpoints. Verfügbar unter: <http://nicedsu.org.uk/wp-content/uploads/2020/10/TSD-20-mvmeta-final.pdf>
13. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. 2010. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) - Zuletzt geändert durch Art. 3 G v. 9.8.2019 I 1202. BGBl. I S. 2324. Verfügbar unter: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>

14. Cottin, V., Hirani, N. A., Hotchkin, D. L., Nambiar, A. M., Ogura, T., Otaola, M., et al 2018. Presentation, diagnosis and clinical course of the spectrum of progressive-fibrosing interstitial lung diseases. *Eur Respir Rev*, 27(150).
15. Cottin, V. 2019. Treatment of progressive fibrosing interstitial lung diseases: a milestone in the management of interstitial lung diseases. *Eur Respir Rev*, 28(153).
16. Coultas, D. B., Zumwalt, R. E., Black, W. C. & Sobonya, R. E. 1994. The epidemiology of interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med*, 150(4), 967-72.
17. Dietrich, S. & Institut für evidenzbasierte Positionierung im Gesundheitswesen 2020. Epidemiologie der progressiven fibrosierenden ILD (PF-ILD) - Gutachten.
18. Duchemann, B., Annesi-Maesano, I., Jacobe de Naurois, C., Sanyal, S., Brillet, P. Y., Brauner, M., et al 2017. Prevalence and incidence of interstitial lung diseases in a multi-ethnic county of Greater Paris. *Eur Respir J*, 50(2).
19. European Medicines Agency 2020. International Conference on Harmonisation guidelines for the conduct of clinical trials for the registration of drugs. E9: statistical principles for clinical trials.
20. Food and Drug Administration. 2020. Table of Surrogate Endpoints That Were the Basis of Drug Approval or Licensure. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/drugs/development-resources/table-surrogate-endpoints-were-basis-drug-approval-or-licensure> [Zugriff am: 26.11.2020]
21. Garcia-Hernandez, A. & Rizopoulos, D. 2018. %JM: A SAS Macro to Fit Jointly Generalized Mixed Models for Longitudinal Data and Time-to-Event Responses. 2018, 84(12), 29.
22. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2019. 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 (Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze). Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3989/2019-10-17\\_AM-RL-XII\\_Nintedanib\\_D-450.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3989/2019-10-17_AM-RL-XII_Nintedanib_D-450.pdf) [Zugriff am: 11.02.2020]
23. Gillhaus, J., Goertz, R., Jeratsch, U. & Leverkus, F. 2017. Surrogatvalidierung durch Korrelation und Surrogate Threshold Effect – Ergebnisse von Simulationsstudien. *GMS Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie*, 13.
24. Gunnarsson, R., Aalokken, T. M., Molberg, O., Lund, M. B., Mynarek, G. K., Lexberg, A. S., et al 2012. Prevalence and severity of interstitial lung disease in mixed connective tissue disease: a nationwide, cross-sectional study. *Ann Rheum Dis*, 71(12), 1966-72.
25. Huie, T. J., Olson, A. L., Cosgrove, G. P., Janssen, W. J., Lara, A. R., Lynch, D. A., et al 2010. A detailed evaluation of acute respiratory decline in patients with fibrotic lung disease: aetiology and outcomes. *Respirology*, 15(6), 909-17.
26. IQWiG. 2020a. Allgemeine Methoden Version 6.0. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>

27. IQWiG. 2020b. IQWiG-Berichte - Nr. 994 - Nintedanib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3912/2020-08-15\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Nintedanib\\_D-568.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3912/2020-08-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Nintedanib_D-568.pdf)
28. Johannson, K. & Collard, H. R. 2013. Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Proposal. *Curr Respir Care Rep*, 2(4).
29. Karimi-Shah, B. A. & Chowdhury, B. A. 2015. Forced vital capacity in idiopathic pulmonary fibrosis--FDA review of pirfenidone and nintedanib. *N Engl J Med*, 372(13), 1189-91.
30. Kim, D. S., Park, J. H., Park, B. K., Lee, J. S., Nicholson, A. G. & Colby, T. 2006. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: frequency and clinical features. *Eur Respir J*, 27(1), 143-50.
31. 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. *Eur Respir Rev*, 27(150).
32. Kreuter, M., Herth, F. J. F., Witt, S., Kabitz, H., Hagemeyer, L., Hammerl, P., et al 2018. Diagnosis and Management of Patients with Interstitial Lung Disease (ILD) in Clinical Practice in Germany: Exciting-ILD Registry *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 197, A1670.
33. Leuschner, G. & Behr, J. 2017. Acute Exacerbation in Interstitial Lung Disease. *Front Med (Lausanne)*, 4, 176.
34. Moua, T., Westerly, B. D., Dulohery, M. M., Daniels, C. E., Ryu, J. H. & Lim, K. G. 2016. Patients With Fibrotic Interstitial Lung Disease Hospitalized for Acute Respiratory Worsening: A Large Cohort Analysis. *Chest*, 149(5), 1205-14.
35. Olson, A., Hartmann, N., Schlenker-Herceg, R. & Wallace, L. 2018. Prevalence of progressive fibrosing interstitial lung disease. *European Respiratory Journal*, 52(suppl 62), PA3030.
36. Olson, A. L., Huie, T. J., Groshong, S. D., Cosgrove, G. P., Janssen, W. J., Schwarz, M. I., et al 2008. Acute exacerbations of fibrotic hypersensitivity pneumonitis: a case series. *Chest*, 134(4), 844-50.
37. Papageorgiou, G., Mauff, K., Tomer, A. & Rizopoulos, D. 2019. An Overview of Joint Modeling of Time-to-Event and Longitudinal Outcomes. *Annual Review of Statistics and Its Application*, 6.
38. Parambil, J. G., Myers, J. L. & Ryu, J. H. 2005. Histopathologic Features and Outcome of Patients With Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis Undergoing Surgical Lung Biopsy. *Chest*, 128, 3310-5.
39. Park, I. N., Kim, D. S., Shim, T. S., Lim, C. M., Lee, S. D., Koh, Y., et al 2007. Acute exacerbation of interstitial pneumonia other than idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*, 132(1), 214-20.
40. Paterniti, M. O., Bi, Y., Rekić, D., Wang, Y., Karimi-Shah, B. A. & Chowdhury, B. A. 2017. Acute Exacerbation and Decline in Forced Vital Capacity Are Associated with Increased Mortality in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Ann Am Thorac Soc*, 14(9), 1395-402.
41. Rizopoulos, D. 2010. JM: An R Package for the Joint Modelling of Longitudinal and Time-to-Event Data. *2010*, 35(9), 33.

42. Rizopoulos, D. 2012. *Joint Models for Longitudinal and Time-to-Event Data*, Chapman and Hall/CRC.
43. Schupp, J. C., Freitag-Wolf, S., Bargagli, E., Mihailovic-Vucinic, V., Rottoli, P., Grubanovic, A., et al 2018. Phenotypes of organ involvement in sarcoidosis. *Eur Respir J*, 51(1).
44. Schwarzkopf, L., Witt, S., Waelscher, J., Polke, M. & Kreuter, M. 2018. Associations between comorbidities, their treatment and survival in patients with interstitial lung diseases - a claims data analysis. *Respir Res*, 19(1), 73.
45. Swigris, J., Andrae, D., Churney, T., Johnson, N., Scholand, M., White, E., et al 2020. Development and Initial Validation Analyses of the Living with Idiopathic Pulmonary Fibrosis (L-IPF) Questionnaire. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*.
46. Tachikawa, R., Tomii, K., Ueda, H., Nagata, K., Nanjo, S., Sakurai, A., et al 2012. Clinical features and outcome of acute exacerbation of interstitial pneumonia: collagen vascular diseases-related versus idiopathic. *Respiration*, 83(1), 20-7.
47. Taylor, R. S. & Elston, J. 2009. The use of surrogate outcomes in model-based cost-effectiveness analyses: a survey of UK Health Technology Assessment reports. *Health Technol Assess*, 13(8), iii, ix-xi, 1-50.
48. U.S.DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES 2009. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0.
49. Wells, A. U. 2013. Forced vital capacity as a primary end point in idiopathic pulmonary fibrosis treatment trials: making a silk purse from a sow's ear. *Thorax*, 68(4), 309-10.
50. Wells, A. U., Brown, K. K., Flaherty, K. R., Kolb, M., Thannickal, V. J. & Group, I. P. F. C. W. 2018. What's in a name? That which we call IPF, by any other name would act the same. *Eur Respir J*, 51(5).
51. Wijisenbeek, M., Kreuter, M., Olson, A., Fischer, A., Bendstrup, E., Wells, C. D., et al 2019. Progressive fibrosing interstitial lung diseases: current practice in diagnosis and management. *Curr Med Res Opin*, 35(11), 2015-24.
52. Winstone, T. A., Assayag, D., Wilcox, P. G., Dunne, J. V., Hague, C. J., Leipsic, J., et al 2014. Predictors of mortality and progression in scleroderma-associated interstitial lung disease: a systematic review. *Chest*, 146(2), 422-36.
53. Wong, A. W., Ryerson, C. J. & Guler, S. A. 2020. Progression of fibrosing interstitial lung disease. *Respir Res*, 21(1), 32.
54. Zamora-Legoff, J. A., Krause, M. L., Crowson, C. S., Ryu, J. H. & Matteson, E. L. 2017. Progressive Decline of Lung Function in Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease. *Arthritis Rheumatol*, 69(3), 542-9.

## Angang 1: Supportive Analysen zur FVC-Abnahme als valides Surrogat für Mortalität: Verbundene Modelle für Longitudinal- und Ereigniszeitdaten

Als unterstützende Analysen zur Validierung der FVC als Surrogat für Mortalität wurden noch weiter zusätzliche Analysen durchgeführt. Um den mittelbaren Effekt von Nintedanib auf das Überleben von Patienten mit fibrotischer ILD abzubilden, wurde ein gemeinsamer Analyseansatz für die Indikationsgebiete IPF, chronische PF-ILD und SSc-ILD als geeignet erachtet. Mittels eines verbundenen Modells für Longitudinal- und Ereigniszeitdaten wurde die Assoziation zwischen FVC-Verläufen und dem Überleben auf Basis der genannten Studien untersucht (siehe unten). Die Ergebnisse sind in Tabelle A-1 und Abbildung A-1 dargestellt.

Tabelle A-1: Assoziation zwischen FVC-Änderung (% des Sollwertes) und Sterberisiko über 52 Wochen

Studienpool	Placebo (N <sup>b</sup> =1173)	Nintedanib (N <sup>b</sup> =1380)
<b>Longitudinales Submodell</b>		
Endpunkt: FVC-Abnahmerate		
Jährliche FVC-Änderung (% des Sollwertes) in der Placebo-Gruppe [95%-KI]	-5,342 (-5,816; -4,868)	
Unterschied im Nintedanib-Arm (% des Sollwertes) [95%-KI]; p-Wert	2,842 (2,197, 3,486); <0,0001	
<b>Ereigniszeit-bezogenes Submodell</b>		
Endpunkt: Zeit bis zum Tod		
Anzahl der Patienten mit Ereignis (%)	65 (5,5%)	63 (4,6%)
Anzahl der zensierten Patienten (%)	1108 (94,5%)	1317 (95,4%)
Assoziation zwischen der jährlichen FVC-Abnahme und Sterberisiko		
HR [95%-KI] Abnahme um 1 Prozentpunkt (% des Sollwertes)	1,12 (1,10; 1,15)	
HR [95% KI] Abnahme um 5 Prozentpunkte (% des Sollwertes)	1,79 (1,57; 2,03)	
HR [95%-KI] Abnahme um 10 Prozentpunkte (% des Sollwertes)	3,20 (2,48; 4,14)	
p-Wert	<0,0001	
a: IPF: TOMORROW 150mg, INPULSIS 1 + 2, 1199.187, SSc-ILD: SENSICIS, PF-ILD: INBUILD		
b: Anzahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten		
FVC: Forcierte Vitalkapazität; HR: Hazard Ratio; IPF: Idiopathic Pulmonary Fibrosis (Idiopathische Lungenfibrose), KI: Konfidenzintervall; PF-ILD: Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease (Progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankung); SSc-ILD: Systemic Sclerosis-associated Interstitial Lung Disease (Interstitielle Lungenerkrankung bei systemischer Sklerose)		

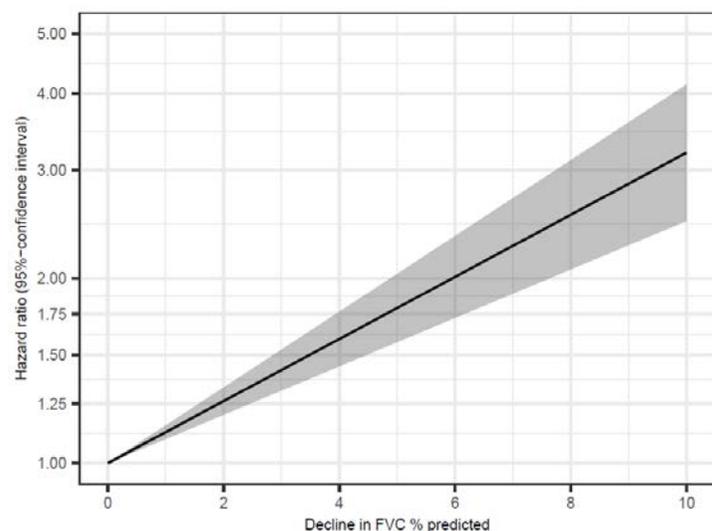


Abbildung A-1: Zusammenhang zwischen FVC-Abnahme (% des Sollwertes) und Mortalitätsrisiko

Die Ergebnisse dieser Validierungsanalyse belegen eindrücklich, dass die FVC-Abnahme mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko für Patienten mit ILD verbunden ist. Neben der in Abschnitt 2.3 beschriebenen Surrogatvalidierung gemäß IQWiG Methodik, welche als Evidenz der Stufe 1 der Endpunkt-Surrogat-Kriterien nach Taylor und Elston (2009) einzuordnen ist, entspricht diese weitere vorgelegte Evidenz mindestens der Stufe 2 („*evidence demonstrating a consistent association between surrogate outcome and final patient-related outcome (from epidemiological / observational studies)*“) (Taylor & Elston, 2009).

### Methoden

Verbundene Modelle für Longitudinal- und Ereigniszeitdaten (joint models for longitudinal and time-to event data) sind ein regressionsanalytisches Standardverfahren, das die gemeinsame Modellierung von stetigen, longitudinal wiederholt gemessenen stetigen Endpunkten und Ereigniszeit-Endpunkten erlaubt (Rizopoulos, 2012; Papageorgiou et al., 2019). Das primäre Interesse gilt dabei zumeist dem Einfluss des stetigen Endpunkts (z. B. ein Biomarker) auf den relevanten Ereigniszeit-Endpunkt. Diese Modellklasse wird insbesondere auch zur Untersuchung der Validität von Surrogatendpunkten verwendet, wenn Individualdaten zu einer oder mehreren Studien vorliegen (Alonso et al., 2017).

In unserer Stellungnahme zeigen wir ergänzende Ergebnisse aus verbundenen Modellen, die substantielle Evidenz für einen kausalen Zusammenhang zwischen der Veränderung der FVC und Mortalität liefern. Diese Ergebnisse basieren auf Daten der SENSICIS-Studie und weiteren RCTs zur Wirksamkeit und Sicherheit von Nintedanib in Patienten mit interstitiellen Lungenerkrankungen. Der Evidenzgrad entspricht Level 2 bis 3 gemäß einer dreistufigen Klassifikation der Surrogatvalidität, die konsistent mit Empfehlungen der International Conference on Harmonization ist (Taylor & Elston, 2009; European Medicines Agency, 2020). Zudem können somit indirekte Mortalitätseffekte gezeigt werden.

Zentrale Bestandteile verbundener Modelle für Longitudinal- und Ereigniszeitdaten sind zwei entsprechende Submodelle, die über eine Assoziationsstruktur miteinander verbunden sind. Das longitudinale Submodell rekonstruiert in den vorliegenden Analysen die Entwicklung der FVC (als % des Sollwerts) mittels eines linearen gemischten Modells. Die modellbasiert individuell geschätzte jährliche Abnahmerate ist eine endogene Variable, die als Prädiktor im Ereigniszeit-Submodell berücksichtigt wird.

Für die Analyse des Endpunkts Mortalität wurden Daten aus placebokontrollierten Perioden der randomisierten klinischen Studien von Nintedanib in Patienten mit IPF (TOMORROW (nur Placebo-Arm und 150 mg-Arm von Nintedanib), INPULSIS-1 und -2, und 1199.187 (einer Phase IIIb-Studie mit placebokontrollierter Periode von 12 Monaten)), in Patienten mit systemischer Sklerose-assoziiierter ILD (SENSCIS) und in Patienten mit progressiv fibrosierenden ILDs (INBUILD) gepoolt. Nur Daten aus randomisierten, doppelt-verblindeten Studienphasen von Patienten mit wenigstens einer Messung nach dem Baseline-Assessment wurden herangezogen. Ein Zeithorizont über 52 Wochen (bis Tag 373) wurde betrachtet, wobei nur Messungen unter Behandlung bis zum Behandlungsende + 28 Tage berücksichtigt wurden.

Die longitudinalen Submodelle sind jeweils lineare-gemischte Modelle mit dem Endpunkt FVC (% vom Sollwert) und den Prädiktoren FVC (% vom Sollwert bei Baseline) und Zeit (in Jahren), sowie eine Interaktion zwischen Behandlung und Zeit. Ein separater linearer, als normalverteilt angenommener Trend wurde für jeden einzelnen Patienten geschätzt. Weiterhin wurde eine unstrukturierte Varianz-Kovarianz-Matrix verwendet. Das Ereigniszeit-Submodell basiert auf einer stückweise konstanten Hazardfunktion mit 5 Knoten, die über den Beobachtungszeitraum gleichverteilt sind. Endogene Prädiktorvariable ist die im longitudinalen Submodell individuell geschätzte jährliche Abnahmerate der FVC (% vom Sollwert) („slope“-Parameterisierung der Assoziationsstruktur). Die Modelle enthielten in beiden Submodellen zusätzlich einen festen Effekt der eingeschlossenen Studien. Die Implementierung der verbundenen Modelle und eine unabhängige Validierung der Ergebnisse erfolgten mittels des SAS-Macros %JM, Version 6. Februar 2017 (Garcia-Hernandez & Rizopoulos, 2018). Das SAS-Macro wurde zuvor validiert mit dem R-Paket JM (Funktion: jointModel), Version 1.4-8 (Rizopoulos, 2010).

### 5.1.1 Nachreichung: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<b>Nachreichung von Analysen</b> Wie in der mündlichen Anhörung am 21. Dezember 2020 besprochen, wird mit der vorliegenden Nachreichung eine weitere Analyse zum in der INBUILD Studie erhobenen <i>Living with Pulmonary Fibrosis</i> (L-PF) Fragebogen vorgelegt.	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

## 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)
	<p><b>Living with Pulmonary Fibrosis (L-PF) Fragebogen</b></p> <p>Der L-PF ist ein neu im Anwendungsgebiet entwickeltes und validiertes Instrument zur Erfassung krankheitsbedingter Symptome und Beeinträchtigungen der Lebensqualität von Patienten mit chronischer progredient fibrosierender interstitieller Lungenerkrankung (PF-ILD). Der L-PF Fragebogen umfasst insgesamt 44 Items und wird in zwei Module untergliedert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Symptomatik-Modul (L-PF-Symptom-Gesamtscore) bestehend aus 23 Items, das wiederum in drei Domänen gegliedert ist: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dyspnoe (L-PF-Dyspnoe-Score)</li> <li>- Husten (L-PF-Husten-Score)</li> <li>- Fatigue (L-PF-Fatigue-Score)</li> </ul> </li> <li>• Impact-Modul bestehend aus 21 Items (L-PF-Impact-Score)</li> </ul> <p>Für die drei Symptom-Domänen kann jeweils ein Einzelscore berechnet werden (L-PF-Dyspnoe-Score, L-PF-Husten-Score, L-PF-Fatigue-Score), sowie ein zusammengefasstes Gesamtergebnis zum Symptomatik-Modul, der L-PF-Symptom-Gesamtscore. Dieser bildet die krankheitsbezogene Morbidität ab.</p> <p>Daneben erfasst der L-PF Fragebogen die Beeinträchtigungen, die für den Patienten aufgrund der Symptomatik entstehen. Der aus dem Impact-Modul abgeleitete L-PF-Impact-Score bildet die krankheitsspezifische Lebensqualität ab.</p>	<p><i>Living with Pulmonary Fibrosis (L-PF)</i></p> <p>Der L-PF-Fragebogen leitet sich aus den für L-IPF ab, welcher für Patienten mit IPF entwickelt wurde und wiederum eine Weiterentwicklung des Fragebogens A Tool to Assess Quality of Life in IPF (ATAQ-IPF) darstellt. Der L-PF umfasst 44 Items und unterteilt sich in die Module Symptomatik (23 Items) und Impact (21 Items). Im Symptomatik- Modul werden sowohl körperliche Tätigkeit sowie deren Vermeidung innerhalb der letzten 24 Stunden abgebildet. Aus dem Symptomatik Modul lassen sich Scores zu Dyspnoe, Husten und Fatigue berechnen. Das Impact-Modul liefert hingegen nur einen Score. Aus diesen einzelnen Scores wird der Gesamtscore gebildet, welcher Werte zwischen 0 und 100 annimmt, wobei ein höherer Wert einer stärkeren Beeinträchtigung entspricht.</p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen basieren auf der 44 Items umfassenden Version 1.0 des Fragebogens L-PF. Dieser Fragebogen wird als nicht ausreichend validiert angesehen.</p> <p>Zudem liegen die seitens des pharmazeutischen Unternehmers im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Auswertungen zu den verschiedenen Responsekriterien unvollständig vor. Zur</p>

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)
	<p>Darüber hinaus kann der L-PF-Symptom-Gesamtscore und der L-PF-Impact-Score zum L-PF-Gesamtscore zusammengefasst werden.</p> <p>In der INBUILD Studie wurde der L-PF Fragebogen in der einzig verfügbaren Version angewendet, wie im Studienprotokoll publiziert (Flaherty et al., 2019a; Flaherty et al., 2019b).</p> <p>In der am 21. Dezember 2020 stattgefundenen mündlichen Anhörung wurde das Ergebnis für die kategorielle Analyse zum Schwellenwert von <math>\geq 15\%</math> der Skalenspannweite für den L-PF-Gesamtscore angefragt; diese wird mit der vorliegenden Nachreichung vorgelegt.</p> <p>Der Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung des L-PF-Gesamtscores um <math>\geq 15\%</math> (15 Punkte) der Skalenspannweite (0 – 100 Punkte) zu Woche 52 gegenüber dem Ausgangswert war im Nintedanib-Arm numerisch geringer als im Vergleichsarm (Tabelle 1) (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH &amp; Co. KG, 2020).</p> <p>Das Ergebnis ist knapp nicht statistisch signifikant, obwohl die beiden Einzelmodule (L-PF-Symptom-Gesamtscore und L-PF-Impact-Score) jeweils signifikant sind (RR [95%-KI]: 0,67 [0,46; 0,99] bzw. 0,67 [0,47; 0,95]). Eine mögliche Ursache hierfür ist, dass die Anzahl der Patienten, für die der L-PF-Gesamtscore vorlag, etwas geringer war als die Anzahl in den beiden Einzelmodulen, da ein L-PF-Gesamtscore nur dann berechnet werden konnte, wenn beide Einzelmodule vorhanden waren.</p>	<p>Responseschwelle 15 % der Skalenspannweite fehlen Auswertungen zum Score Fatigue als Subscore des Symptomatik-Moduls. Insgesamt sind die Auswertungen zum L-PF daher für die vorliegende Bewertung nicht verwertbar.</p>

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)				
	<p><i>Tabelle 1: Verschlechterung des L-PF-Gesamtscores um <math>\geq 15\%</math> der Skalenspannweite</i></p> <table border="1" data-bbox="277 571 1263 715"> <thead> <tr> <th data-bbox="277 571 943 671">Endpunkt</th> <th data-bbox="943 571 1263 671">Behandlungsunterschied Nintedanib vs. BSC RR [95%-KI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="277 671 943 715">Verschlechterung des L-PF-Gesamtscores um <math>\geq 15</math> Punkte</td> <td data-bbox="943 671 1263 715">0,68 [0,46; 1,02]</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="277 724 1263 938">           Quellen: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH &amp; Co. KG, 2020            RR [95% KI] berechnet mittels modifizierter Poisson Regression mit den Adjustierungsvariablen Ausgangswert und HRTC-Muster.            Ein RR &lt;1 zeigt einen Behandlungseffekt zugunsten der Nintedanib-Therapie an. Falls zu Woche 52 kein Messwert vorlag, wurde dieser mittels MI ersetzt.            HRCT: High Resolution Computed Tomography; KI: Konfidenzintervall; L-PF: Living with Pulmonary Fibrosis; MI: Multiple Imputation; RR: Relatives Risiko         </p>	Endpunkt	Behandlungsunterschied Nintedanib vs. BSC RR [95%-KI]	Verschlechterung des L-PF-Gesamtscores um $\geq 15$ Punkte	0,68 [0,46; 1,02]	
Endpunkt	Behandlungsunterschied Nintedanib vs. BSC RR [95%-KI]					
Verschlechterung des L-PF-Gesamtscores um $\geq 15$ Punkte	0,68 [0,46; 1,02]					

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

## Literaturverzeichnis

1. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2020. Zusätzliche Analysen.
2. Flaherty, K. R., Wells, A. U., Cottin, V., Devaraj, A., Walsh, S. L. F., Inoue, Y., et al. 2019a. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *N Engl J Med*, 381(18), 1718-27.
3. Flaherty, K. R., Wells, A. U., Cottin, V., Devaraj, A., Walsh, S. L. F., Inoue, Y., et al. 2019b. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *N Engl J Med*, 381(18), 1718-27. *Supplementary Appendix: Trial Protocol*

#### 4.2 **Stellungnahme: Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.**

Datum	<< 30.11.2020>>
Stellungnahme zu	<i>Nintedanib - 2020-08-15-D-568 Chronische progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankungen</i>
<i>Stellungnahme von</i>	Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Kreuter, Prof. Wirtz, Prof. Behr

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Im Folgenden soll eine kurze Übersicht zu den im Dossier des IQWiG nicht ausreichend gut charakterisierten Phänotyp der progredienten Lungenerkrankungen gegeben werden:</i></p> <p><i>Bei der im Dossier als „Chronische progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankungen“ benannten Form handelt es sich <u>nicht</u> um eine eigenständige Erkrankungsentität, sondern um einen progredienten Phänotyp verschiedenster Formen fibrosierender interstitieller Lungenerkrankungen (ILD), die u.a. ILD bei Systemerkrankungen oder die exogen allergische Alveolitis umfassen. Die genaue Definition dieses Phänotyps obliegt einer derzeit tätigen internationalen Leitliniengruppe mehrerer Fachgesellschaften. Derzeit besteht Konsens, dass ein progredienter Phänotyp als solcher eingestuft wird, dessen ILD trotz einer unter Experten anerkannten Therapie fortschreitet (George et al., Lancet Respir Med. 2020 Sep;8(9):925-934.).</i></p> <p><i>Prinzipiell handelt es sich bei allen fibrosierenden ILDs um seltene Lungenerkrankungen. Auch wenn eine auf Leitlinien fußende Therapie nicht für alle ILD existiert und v.a. für die meisten dieser ILDs keine spezifischen Therapien zugelassen sind, existieren für einige der Lungenerkrankungen ausreichend Evidenzen durch kontrollierte Studien. In anderen Fällen besteht Expertenkonsens über das therapeutische Procedere. Einen Überblick über die von Experten empfohlenen Therapien gibt Wijsenbeek et al. (N Engl J Med. 2020 Sep 3;383(10):958-968). Best supportive care ist als Erstlinientherapie bzw. Therapiestandard hierbei von Experten und Fachgesellschaften nicht anerkannt, da in vielen Fällen die Erkrankungen unbehandelt zum Tode führen können.</i></p>	<p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Nintedanib (Ofev®). Die Orphan Designation von Ofev® aus dem Gemeinschaftsregister für Arzneimittel für seltene Leiden wurde zurückgenommen. Zudem hat Ofev® die 50 Mio. Euro Umsatzgrenze überschritten.</p> <p>Nintedanib wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung anderer chronischer progredient fibrosierender interstitieller Lungenerkrankungen (PF-ILDs). Der vorliegende Beschluss bezieht auf die Behandlung erwachsener Patienten mit anderen chronischen PF-ILDs [ausgenommen idiopathische Lungenerkrankung (IPF) und interstitielle Lungenerkrankung mit systemischer Sklerose (SSc-ILD)].</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Best-Supportive-Care bestimmt.</p> <p>Für die Nutzenbewertung von Nintedanib zur Behandlung erwachsener Patienten mit anderen chronischen PF-ILDs, wurde die randomisierte, kontrollierte, doppelt verblindete Phase-III-Studie INBUILD vorgelegt. Aus der Studie INBUILD ergeben sich Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität sowie zu Nebenwirkungen.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich in der Studie INBUILD kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>In der Kategorie Morbidität wurde für den kombinierten Endpunkt akute Exazerbation oder Tod ein statistisch signifikanter Vorteil von Nintedanib + BSC gegenüber Placebo + BSC festgestellt.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Der prototypische Vertreter des Phänotyps einer progredient verlaufenden fibrosierenden Lungenerkrankungen ist die idiopathische Lungenfibrose (IPF), bei der es in fast allen Fällen zu einem progredienten Verlauf kommt. Während die Pathophysiologie der IPF mittlerweile gut bekannt ist, sind die genauen Mechanismen anderer progredient verlaufender Unterformen der Lungenfibrosen noch nicht ausreichend untersucht. Dennoch konnten in den letzten Jahren mehrere Arbeiten zum besseren Verständnis beitragen (Distler JHW, et al Shared and distinct mechanisms of fibrosis. Nat Rev Rheumatol 2019; 15: 705-30). So zeigten verschiedenste genetische Assoziationsstudien, dass bei IPF und anderen Lungenfibrosen überlappende genetische Alterationen bestehen, die für Auftreten und Progress dieser Erkrankungen mitverantwortlich sind. Auch bestehen zahlreiche überlappende Pathways bei Lungenfibrosen unterschiedlicher Genese (Wjzenbeek et al., N Engl J Med. 2020 Sep 3;383(10):958-968). Die Prognose solcher Patienten erscheint der der IPF sehr ähnlich und ebenfalls mit beträchtlicher Einbuße der Lebensqualität verbunden. Aus den genannten Gründen werden Parameter der IPF, sei es in Bezug auf die Risikoabschätzung wie auch die medizinisch anerkannten Verlaufskontrollen für die progredienten Phänotypen extrapoliert. Insbesondere gilt die Verlaufsbeurteilung der Lungenfunktion, hier v.a. der Vitalkapazität (forcierte, FVC) als anerkannter Parameter. Dieser wurde auch von der U.S. Food and Drug Administration (FDA) als valider Endpunkt für Studien bestätigt, der prognoserelevant bzw. mortalitätsassoziiert ist (Paterniti MO, et al. Acute exacerbation and decline in forced vital capacity are associated with increased mortality in idiopathic pulmonary fibrosis. Ann Am Thorac Soc 2017;14:1395–1402). Ferner zeigen Daten aus dem Deutschen INSIGHTS-IPF Register, dass bei IPF eine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem Verlauf der Lungenfunktion und der Lebensqualität besteht (Kreuter et al., Respir</i></p>	<p>Für den Endpunkt Symptomatik, erhoben mittels K-BILD-Gesamtscore, zeigte sich in der Studie INBUILD kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Für den Endpunkt EQ-5D VAS zur Erfassung des Gesundheitszustands zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>In der Kategorie Lebensqualität wurden keine verwertbaren Daten vorgelegt.</p> <p>In der Kategorie Nebenwirkungen zeigte sich für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) in der Studie INBUILD kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Nintedanib + BSC und Placebo + BSC.</p> <p>Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs wurde in der Studie INBUILD ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Nintedanib + BSC gegenüber von Placebo + BSC festgestellt, der maßgeblich durch Diarrhöen bedingt wurde.</p> <p>Im Detail zeigten sich negative Effekte von Nintedanib + BSC gegenüber Placebo + BSC bei den spezifischen UEs.</p> <p>In der Kategorie Nebenwirkungen ergeben sich insgesamt negative Effekte für Nintedanib gegenüber BSC.</p> <p>Unter Abwägung der vorliegenden Daten kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass ein geringer Zusatznutzen von Nintedanib gegenüber BSC für die Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer PF-ILD vorliegt.</p> <p>In der Gesamtschau wird für Nintedanib zur Behandlung anderer chronischer progredient fibrosierender interstitieller</p>

Stellungnehmer: Prof. Kreuter, Prof. Wirtz, Prof. Behr

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Res. 2019 Mar 15;20(1):59. doi: 10.1186) und somit die Lungenfunktion auch die Lebensqualität widerspiegelt.</i></p> <p><i>Als Prognoseprädiktor für Lungenfibrosen hat sich der sog. GAP Index, der die Variablen Geschlecht, Alter und Physiologie (d.h. lungenfunktionelle Parameter) sowie den ILD-Typ beinhaltet (Ryerson CJ, et al. Predicting survival across chronic interstitial lung disease: the ILD-GAP model. Chest 2014; 145: 723-8) im klinischen Alltag bewährt.</i></p> <p><i>Die Patientenperspektive in Bezug zu Lungenfibrosen wurde jüngst durch die European Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Related Disorders Federation (EU-IPFF) in Assoziation mit dem European Reference Network on Rare Lung Diseases (ERN-LUNG) in einer Umfrage erfasst und veröffentlicht (Moor CC, et al. Gaps in care of patients living with pulmonary fibrosis: a joint patient and expert statement on the results of a Europe-wide survey. ERJ Open Res 2019; 5: 00124-2019). Die Patienten setzen auch in aktuellen Statements hierbei den progredienten Phänotyp einer Lungenfibrose mit der IPF gleich und fordern neben einer zeitnahen Diagnosestellung und Betreuung durch ILD Spezialisten vor allem eine zeitnahe pharmakologische Therapie, die in Studien als effektiv identifiziert wurde und nicht durch bürokratische Hürden den Zugang zu erschweren..</i></p>	<p>Lungenerkrankungen ein Hinweis für einen geringen Zusatznutzen von Nintedanib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC abgeleitet.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Kreuter, Prof. Wirtz, Prof. Behr

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)
S. 15	<p>Anmerkung: Das Dossier des IQWiG erkennt in der Nutzenbewertung FVC nicht als valides Surrogat für das Gesamtüberleben an</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: FVC ist ein valides Surrogat für 1. Mortalität, 2. akute Exazerbationen, 3. Lebensqualität.</p> <p>Begründung: Da es wie oben dargestellt eine sehr starke Korrelation zwischen Verlauf und Prognose bei Patienten mit einer IPF und eines chronisch progredienten Phänotyps bei nicht-IPF Lungenfibrosen gibt, werden Ergebnisse zur IPF für diesen Phänotypen extrapoliert: Zahlreiche Analysen haben in der Vergangenheit durch unterschiedlichste Methoden zeigen können, dass die FVC ein valides Surrogat für die Morbidität und Mortalität bei Patienten mit IPF darstellt. Exemplarisch sei <i>auf die Arbeit der FDA verwiesen, die die FVC als validen Endpunkt für Studien bestätigt, der prognoserelevant bzw. mortalitätsassoziiert ist (Paterniti MO, et al. Acute exacerbation and decline in forced vital capacity are associated with increased mortality in idiopathic pulmonary fibrosis.</i></p>	<p><i>Jährliche Abnahme der forcierten Vitalkapazität (FVC)</i></p> <p>Der Endpunkt jährliche Abnahme der forcierten Vitalkapazität (FVC) wurde in der Studie INBUILD als primärer Endpunkt zu Woche 52 erhoben.</p> <p>Für den Endpunkt jährliche FVC-Abnahme [ml] zeigte sich in der Studie INBUILD ein statistisch signifikanter Vorteil von Nintedanib + BSC gegenüber Placebo + BSC.</p> <p>Bei der FVC handelt es sich um ein Surrogat. Die vom pharmazeutischen Unternehmer zur Surrogatvalidierung für den patientenrelevanten Endpunkt Mortalität vorgelegten Daten sind aufgrund von Mängeln bei der Informationsbeschaffung und aufgrund von methodischen Mängeln nicht ausreichend, um auf Basis der FVC einen Zusatznutzen für den Endpunkt Mortalität abzuleiten.</p>

Stellungnehmer: Prof. Kreuter, Prof. Wirtz, Prof. Behr

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)
	<p><i>Ann Am Thorac Soc 2017;14:1395–1402). Darüber hinaus ist der Verlauf der Lungenfunktion signifikant mit dem Auftreten akuter Exazerbationen (Tang F et al., Parametric Time-to-Event Model for Acute Exacerbations in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2020 Feb;9(2):87-95 und der Lebensqualität verbunden (Kreuter M et al., The clinical course of idiopathic pulmonary fibrosis and its association to quality of life over time: longitudinal data from the INSIGHTS-IPF registry.. Respir Res. 2019 Mar 15;20(1):59.). Wie für die systemische Sklerose assoziierte-ILD gilt aus pneumologischer Sicht auch für den progredienten Phänotyp von Lungenfibrosen, dass die vom IQWiG geforderten Validierungskriterien für einen Surrogatparameter wie die FVC praktisch nicht erreichbar sind, weil es sich hier um seltene Erkrankungen handelt. Es muss daher aus klinisch-praktischer Sicht festgestellt werden, dass die Bestimmung der FVC im Krankheitsverlauf nicht nur einen wertvollen Messwert für klinische Entscheidungen darstellt, sondern auch direkt mit dem Krankheitsverlauf und der Prognose assoziiert ist. Wie bereits für die IPF diskutiert sieht die DGP die FVC daher als validen klinischen Parameter und hoch relevanten Studienend-punkt an, der repräsentativ das Krankheitsgeschehen widerspiegelt (Behr J, et al. Position Paper: Significance of the Forced Vital Capacity in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Pneumologie. 2015 Aug;69(8):455-8). Unter formalen Aspekten mag die Einschätzung des IQWiG korrekt sein, wonach die Voraussetzungen für die Validierung der FVC als</i></p>	<p>Die Darstellung der Ergebnisse zu diesem Endpunkt erfolgt wegen der nicht ausreichenden Validierung lediglich ergänzend.</p>

Stellungnehmer: Prof. Kreuter, Prof. Wirtz, Prof. Behr

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)
	<p><i>Surrogat für die Gesamtmortalität nicht in vollem Umfang erfüllt sind. Es ist aber aus DGP Sicht darauf hinzuweisen, dass eine Vielzahl von Übereinstimmenden Beobachtungen zeigen, dass ein Abfall der FVC bei interstitiellen Lungenerkrankungen ganz generell einen ungünstigen Krankheitsverlauf anzeigen und prädizieren. Dies untermauert die Sichtweise, dass es sich bei der FVC um ein grundlegendes biologisches Signal handelt, dessen positive Beeinflussung durch eine Intervention sich auch in positiven Effekten für den Patienten niederschlagen wird.</i></p>	
S. 26	<p>Anmerkung: Im Dossier des IQWiG wird festgehalten, dass insgesamt unklar bleibt, ob die Ergebnisse der Studie INBUILD auf andere, in der Studie unter- oder nicht repräsentierte IL-Grunderkrankungen übertragbar sind.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Es muss angenommen werden, dass die Ergebnisse der Studie INBUILD auf andere, in der Studie unter- oder nicht repräsentierte IL-Grunderkrankungen übertragbar sind.</p> <p><i>Das Dossier kritisiert eine von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) zum Thema „Patientinnen und Patienten mit PF-ILD anderer Grunderkrankungen“ einberufene Ad-hoc-Expertengruppe.</i></p>	<p>Nintedanib ist zur Behandlung anderer chronischer progredient fibrosierender interstitieller Lungenerkrankungen (PF-ILDs) zugelassen. Die PF-ILD umfasst unterschiedliche Grunderkrankungen, deren Gemeinsamkeit das Auftreten einer IL-Grunderkrankung mit einem progredient fibrosierenden Phänotyp ist. Davon umfasst ist grundsätzlich eine hohe Anzahl von IL-Grunderkrankungen als Grunderkrankung. Die Studienpopulation der Studie INBUILD umfasst nur einen Teil von möglichen Grunderkrankungen der PF-ILD (z.B. allergische Alveolitis, autoimmun-assoziierte IL-Grunderkrankung, idiopathische nicht spezifische interstitielle Pneumonie, nicht klassifizierbare idiopathische interstitielle Pneumonie).</p> <p>Nicht alle Formen von IL-Grunderkrankungen mit progressivem Verlauf sind in der Studie INBUILD ausreichend repräsentiert. Es ist unklar, ob bestimmte Grunderkrankungen z.B. die Sarkoidose und Patienten</p>

Stellungnehmer: Prof. Kreuter, Prof. Wirtz, Prof. Behr

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)
	<p><i>Diese sieht eine Übertragbarkeit der in INBUILD dargestellten Ergebnisse der inkludierten Subentitäten als pragmatische Lösung an, insbesondere aufgrund der ähnlichen Pathomechanismen und der Seltenheit der einzelnen Grunderkrankungen. Das IQWiG stellt kritisch dar, dass dies auf pathophysiologischen Überlegungen alleine beruhe und nicht auf Daten. Dem ist zu widersprechen, da vor kurzem veröffentlichte Daten auch unklassifizierbare ILD (Maher et al., Lancet Respir Med. 2020 Feb;8(2):147-15) und die RELIEF Studie des Deutschen Zentrums für Lungenforschung (Behr et al. Lancet Respir Med im Druck) andere progredient verlaufenden ILDs, u.a. einen progredienten Phänotyp bei Asbestfibrose beschrieben.</i></p>	<p>mit Expositions-assoziierten Lungenerkrankungen in ausreichendem Maße abgebildet sind.</p>
S 29/31/ 36	<p>Anmerkung: Das Dossier zieht für die Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität Ergebnisse zu den PROs Living with Pulmonary Fibrosis (L-PF) und der Pulmonary Fibrosis Impact on Quality of Life Scale (PF-IQOLS) nicht heran. Vorgeschlagene Änderung: Für die Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sollen die Ergebnisse zu den PROs Living with Pulmonary Fibrosis (L-PF) und der Pulmonary Fibrosis Impact on Quality of Life Scale (PF-IQOLS) herangezogen werden.</p>	<p><i>Pulmonary Fibrosis Impact on Quality of Life Scale (PF-IQOLS)</i> Der PF-IQOLS ist ein generischer Fragebogen, der die negativen Auswirkungen von Erkrankungen und deren Behandlung auf die Lebensqualität bei chronischen Erkrankungen erfassen kann. Der PF-IQOLS leitet sich von der Flanagan's Quality of Life Scale (QOLS) ab und umfasst dieselben 16 Dimensionen. Für das Anwendungsgebiet Asthma wurde die QOLS erstmalig angepasst und validiert (A-IQOLS). Jede Dimension wird von der Patientin bzw. dem Patienten auf einer 5-Punkte-Likert-Skala eingeschätzt. Der PF-IQOLS Summenscore berechnet sich aus dem Mittelwert über die einzelnen Dimensionen.</p>

Stellungnehmer: Prof. Kreuter, Prof. Wirtz, Prof. Behr

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)
	<p>Der L-PF stellt einen neuen Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität bei Patienten mit einem progredient verlaufenden Phänotyp einer Lungenfibrose dar, der zwar validiert wurde, aber dessen Validierung noch nicht veröffentlicht ist. Die bisher als Abstract dargestellten, prä-spezifizierten Analysen lassen einen positiven Effekt des Antifibrotikums auf eine Verschlechterung des Hustens und der Luftnot erkennen (Swigris JJ et al. Effects of nintedanib on dyspnea, cough and quality of life in patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases (ILDs): findings from the INBUILD trial, ATS, 2020;201:A2754).</p>	<p>Dieser Fragebogen kann aufgrund fehlender Informationen hinsichtlich seiner Validität derzeit nicht abschließend beurteilt werden.</p> <p><i>Living with Pulmonary Fibrosis (L-PF)</i></p> <p>Der L-PF-Fragebogen leitet sich aus den für L-IPF ab, welcher für Patienten mit IPF entwickelt wurde und wiederum eine Weiterentwicklung des Fragebogens A Tool to Assess Quality of Life in IPF (ATAQ-IPF) darstellt. Der L-PF umfasst 44 Items und unterteilt sich in die Module Symptomatik (23 Items) und Impact (21 Items). Im Symptomatik- Modul werden sowohl körperliche Tätigkeit sowie deren Vermeidung innerhalb der letzten 24 Stunden abgebildet. Aus dem Symptomatik Modul lassen sich Scores zu Dyspnoe, Husten und Fatigue berechnen. Das Impact-Modul liefert hingegen nur einen Score. Aus diesen einzelnen Scores wird der Gesamtscore gebildet, welcher Werte zwischen 0 und 100 annimmt, wobei ein höherer Wert einer stärkeren Beeinträchtigung entspricht.</p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen basieren auf der 44 Items umfassenden Version 1.0 des Fragebogens L-PF. Dieser Fragebogen wird als nicht ausreichend validiert angesehen.</p>

Stellungnehmer: Prof. Kreuter, Prof. Wirtz, Prof. Behr

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)
		Zudem liegen die seitens des pharmazeutischen Unternehmers im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Auswertungen zu den verschiedenen Responsekriterien unvollständig vor. Zur Responseschwelle 15 % der Skalenspannweite fehlen Auswertungen zum Score Fatigue als Subscore des Symptomatik-Moduls. Insgesamt sind die Auswertungen zum L-PF daher für die vorliegende Bewertung nicht verwertbar.
S 16 und S. 23	<p>Anmerkung: Im Dossier des IQWiG wird aufgeführt, dass Kortikosteroide für die Behandlung von ILD auch in höheren Dosen zugelassen sind sowie dass die UE und SUE von Nintedanib schwerer wiegen als die von BSC.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Abwägen der Effekte und Nebenwirkungen der im klinischen Alltag eingesetzten Therapien gegenüber derer von Nintedanib</p> <p>Begründung: In der IQWiG-Analyse der Nebenwirkungen von Nintedanib müssen die von Experten häufig eingesetzten Therapien von Immunmodulatoren und Steroiden bei progredienten verlaufenden Lungenfibrosen bedacht werden (Wijsenbeek et al., <u>Progressive fibrosing interstitial lung diseases: current practice in</u></p>	<p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) zeigte sich in der Studie INBUILD kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Nintedanib + BSC und Placebo + BSC.</p> <p>Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs wurde in der Studie INBUILD ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Nintedanib + BSC gegenüber von Placebo + BSC festgestellt, der maßgeblich durch Diarrhöen bedingt wurde. Mit Ausnahme der Diarrhöen liegen keine Informationen zum Schweregrad der UEs, die zum Therapieabbruch geführt haben, vor.</p> <p>Bei den spezifischen UEs wurde in der Studie INBUILD für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Systemorganklasse (SOC)) ein statistisch signifikanter Nachteil von Nintedanib + BSC gegenüber Placebo + BSC festgestellt. Dieser Effekt wird maßgeblich durch den in dieser SOC enthaltenen PT</p>

Stellungnehmer: Prof. Kreuter, Prof. Wirtz, Prof. Behr

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)
	<p><u>diagnosis and management</u> Curr Med Res Opin. 2019 Nov;35(11):2015-2024).</p> <p>Einerseits ist zu bedenken, dass das IQWiG Immunmodulatoren zwar nicht als Therapie anerkennt, aber als zugelassene Therapie Steroide anführt. Allerdings sind die z.B. in der Fachinformation Decortin H enthaltenen Zulassungsinformationen unseres Wissens nicht auf vom sonst vom IQWiG geforderten randomisierten und kontrollierten Studien basierend und teilweise sogar kontraindiziert. Beispielhaft wird bei Decortin H folgende Indikation genannt: interstitielle Lungenerkrankungen wie ..., Lungenfibrose, ...Autoimmunerkrankungen: z. B. ..., systemische Sklerodermie (indurative Phase). Bei der IPF existieren Daten einer Übersterblichkeit unter Steroiden (PANTHER IPF Studie), bei der systemischen Sklerodermie ist der Einsatz zumindestens höherer Steroiddosen mit dem Auftreten einer renalen Krise verbunden und deshalb aus heutigem Kenntnisstand kontraindiziert.</p> <p>Darüber hinaus sind Nebenwirkungen von Steroiden zu bedenken, die u.a. Infektanfälligkeit, Osteoporose, iatrogenen Diabetes, Gewichtszunahme, arterielle Hypertonie usw. beinhalten. Ferner die für Immunmodulatoren wie Azathioprin u.ä. Medikamente bekannten Nebenwirkungen wie Infekthäufigkeit, vermehrtes Auftreten von Malignomen, Hepathopathien usw. Aus Sicht der DGP ist wie o.a. BSC nicht als Vergleichstherapie wertbar, da eine fehlende medikamentöse Therapie nachgewiesenermaßen z.B. bei IPF mit</p>	<p>(Preferred Term) Diarrhö bedingt, für den ebenfalls ein statistisch signifikanter Nachteil von Nintedanib + BSC gegenüber Placebo + BSC festgestellt wurde.</p> <p>Zudem zeigte sich ein statistisch signifikanter Nachteil für den in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen enthaltenen PT Appetit vermindert. Für den Endpunkt Appetit vermindert zeigte sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter. Für Patienten <math>\geq 65</math> lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor. Für Patienten <math>&lt; 65</math> ergab sich ein statistisch signifikanter Nachteil von Nintedanib gegenüber BSC.</p> <p>Für den Endpunkt Leber- und Gallenerkrankungen (SOC) wurde in der Studie INBUILD ein statistisch signifikanter Nachteil von Nintedanib + BSC gegenüber Placebo + BSC festgestellt.</p> <p>Die UEs im SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts sowie im PT Appetit vermindert waren jeweils zum überwiegenden Teil nicht schwerwiegend. Die UEs im PT Diarrhö (CTCAE <math>\geq 3</math>) und im SOC Leber- und Gallenerkrankungen werden hingegen als schwerwiegende Nebenwirkungen eingestuft.</p> <p>In der Kategorie Nebenwirkungen ergeben sich insgesamt negative Effekte für Nintedanib gegenüber BSC.</p>

Stellungnehmer: Prof. Kreuter, Prof. Wirtz, Prof. Behr

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)
	<p>höherer Mortalität verbunden sein kann (Behr et al. Survival and course of lung function in the presence or absence of antifibrotic treatment in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: long-term results of the INSIGHTS-IPF registry. Eur Respir J. 2020 Aug 13;56(2):1902279). Desweiteren ist naturgemäß eine BSC mit wenigen Nebenwirkungen assoziiert, so dass aus klinischer Expertensicht dieser Vergleich nicht statthaft sein kann. Zusammenfassend muss der Vergleich der unter Nintedanib berichteten Nebenwirkungen mit denen der in der klinischen Praxis eingesetzten erfolgen.</p>	

### 4.3 Stellungnahme vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	07.12.2020
Stellungnahme zu	Nintedanib (Ofev®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 16. Dezember 2020 eine vom IQWiG erstellte Nutzenbewertung zu Nintedanib (Ofev®) von Boehringer Ingelheim Pharma GmbH &amp; Co. KG aufgrund eines neuen Anwendungsgebiets veröffentlicht.</p> <p>Das Orphan Drug Nintedanib in einem neuen Anwendungsgebiet ist zugelassen bei Erwachsenen zur Behandlung anderer chronischer progredient fibrosierender interstitieller Lungenerkrankungen (ILDs). Der G-BA legt hierfür "Best-Supportive-Care" als zweckmäßige Vergleichstherapie fest.</p> <p>Das IQWiG sieht in seiner Bewertung auf der Basis einer randomisierten Zulassungsstudie einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen. Die Beurteilung ergibt sich aus einer Gesamtabwägung des Vorteils beim kombinierten Endpunkt "akute Exazerbation oder Tod" und der Nachteile bei Nebenwirkungen.</p> <p>Der Hersteller beansprucht im Dossier einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p>	<p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Nintedanib (Ofev®). Die Orphan Designation von Ofev® aus dem Gemeinschafts-register für Arzneimittel für seltene Leiden wurde zurückgenommen. Zudem hat Ofev® die 50 Mio. Euro Umsatzgrenze überschritten.</p> <p>Nintedanib wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung anderer chronischer progredient fibrosierender interstitieller Lungenerkrankungen (PF-ILDs). Der vorliegende Beschluss bezieht auf die Behandlung erwachsener Patienten mit anderen chronischen PF-ILDs <i>[ausgenommen idiopathische Lungenfibrose (IPF) und interstitielle Lungenerkrankung mit systemischer Sklerose (SSc-ILD)]</i>.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Best-Supportive-Care bestimmt.</p> <p>Für die Nutzenbewertung von Nintedanib zur Behandlung erwachsener Patienten mit anderen chronischen PF-ILDs, wurde die randomisierte, kontrollierte, doppelt verblindete Phase-III-Studie INBUILD vorgelegt. Aus der Studie INBUILD ergeben sich Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität sowie zu Nebenwirkungen.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich in der Studie INBUILD kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>In der Kategorie Morbidität wurde für den kombinierten Endpunkt akute Exazerbation oder Tod ein statistisch signifikanter Vorteil von Nintedanib + BSC gegenüber Placebo + BSC festgestellt.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Für den Endpunkt Symptomatik, erhoben mittels K-BILD-Gesamtscore, zeigte sich in der Studie INBUILD kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Für den Endpunkt EQ-5D VAS zur Erfassung des Gesundheitszustands zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>In der Kategorie Lebensqualität wurden keine verwertbaren Daten vorgelegt.</p> <p>In der Kategorie Nebenwirkungen zeigte sich für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) in der Studie INBUILD kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Nintedanib + BSC und Placebo + BSC.</p> <p>Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs wurde in der Studie INBUILD ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Nintedanib + BSC gegenüber von Placebo + BSC festgestellt, der maßgeblich durch Diarrhöen bedingt wurde.</p> <p>Im Detail zeigten sich negative Effekte von Nintedanib + BSC gegenüber Placebo + BSC bei den spezifischen UEs.</p> <p>In der Kategorie Nebenwirkungen ergeben sich insgesamt negative Effekte für Nintedanib gegenüber BSC.</p> <p>Unter Abwägung der vorliegenden Daten kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass ein geringer Zusatznutzen von Nintedanib gegenüber BSC für die Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer PF-ILD vorliegt.</p> <p>In der Gesamtschau wird für Nintedanib zur Behandlung anderer chronischer progredient fibrosierender interstitieller</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Lungenerkrankungen ein Hinweis für einen geringen Zusatznutzen von Nintedanib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC abgeleitet.
<p><b>Methodisches Vorgehen der IQWiG-Nutzenbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens</b></p> <p>Mit allen seit dem 15. Mai 2020 veröffentlichten IQWiG-Nutzenbewertungen wird erstmals seit dem Inkrafttreten des AMNOG auf den Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ verzichtet, welcher üblicherweise begründende Kommentare zum IQWiG-Vorgehen bezüglich aller relevanten Aspekte der Nutzenbewertung liefert, insb. auch zu den Ergebnissen der Studien und zu berücksichtigten Endpunkten.</p> <p>Der vfa hat von Beginn an anerkannt, dass die Corona-Situation zu Beginn der Pandemie eine Herausforderung für alle Beteiligte darstellt, die ein gegenseitiges Verständnis für die Arbeit unter besonderen Umständen verlangt. Die damit jedoch verbundenen Probleme wurden seitens des vfa stets in den Stellungnahmen zu den zurückliegenden Verfahren ausführlich beschrieben. Insb. nach einem halben Jahr der nun geltenden Vorgehensweise erscheint ein <b>Verzicht auf integrale Bestandteile der Nutzenbewertung</b>, die im Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ vorliegen, als <b>nicht mehr vertretbar</b>. Denn nur diese Kommentare können die gebotene</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nachvollziehbarkeit und Transparenz der Nutzenbewertung und des Stellungnahmeverfahrens sicherstellen. Mit dem Wegfall der begründenden Kommentare ist die Nutzenbewertung aktuell in wesentlichen Teilen weder nachvollziehbar noch transparent.</p> <p>Im Sinne der Nachvollziehbarkeit, Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens muss das IQWiG die volle Funktionalität seiner Bewertungsprozesse gewährleisten und zur <b>umfassenden Kommentierung der Inhalte des Dossiers</b> des pharmazeutischen Unternehmers zurückkehren.</p> <p>Für die vorliegende Nutzenbewertung gilt die fehlende Verfahrenstransparenz im besonderen Maße für das methodische Vorgehen des IQWiG bei der Akzeptanz von Endpunkten zu patientenberichteten Endpunkten wie z.B. beim Endpunkt K-BILD-Gesamtscore. Der Hersteller legt hierfür in seinem Dossier sowohl Responder-Analysen auf der Basis einer MID-Schwelle (klinisch relevante Verbesserung des K-BILD-Gesamtscore um <math>\geq 0,7</math> Punkte) wie auch die Ergebnisse mit absoluten Differenzen vor. Für die Responder-Analyse zeigt sich dabei ein stat. sign. Und klinisch relevanter Effekt zugunsten von Nintedanib mit OR 1,46 [1,04; 2,03]. Die Ergebnisse der Responder-Analyse werden vom IQWiG jedoch nicht berücksichtigt. Stattdessen berichtet das IQWiG nur die Ergebnisse zu absoluten Differenzen. Eine Begründung für dieses Vorgehen erfolgt seitens des IQWiG nicht.</p> <p>Das IQWiG verweist in der Nutzenbewertung auf die Anwendung der neuen Allgemeinen Methoden in der Version 6.0 (veröffentlicht am 5.11.2020). Es muss hier also angenommen werden, dass die</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Responder-Analysen auf der Basis des MID-Schwellenwerts (<math>\geq 0,7</math> Punkte) für K-BILD-Gesamtscore voraussichtlich nicht berücksichtigt wurden, da das IQWiG seine neue Methodik anwendet und der MID-Schwellenwert nicht mind. 15 % der Skalenspannweite des Erhebungsinstruments beträgt. In der Nutzenbewertung wird dies jedoch nicht dargelegt, so dass auch unklar verbleibt, ob und wie das IQWiG hier eine Prüfung der Eignung der MID-Schwelle vorgenommen hat. <b>Das Vorgehen des IQWiG ist damit intransparent.</b> In den Nutzenbewertungen sollte nachvollziehbar begründet werden, wie das IQWiG zu seiner Bewertung kommt.</p>	
<p><b>Berücksichtigung von Responder-Analysen: Einzelfallprüfung, statt Anwendung des generischen IQWiG-Richtmaßes</b></p> <p>Wie bereits dargelegt, berichtet der Hersteller positive Effekte für den patientenberichteten Endpunkt K-BILD-Gesamtscore anhand der Responder-Analysen (MID-Schwellenwert <math>\geq 0,7</math> Punkte). Dieser klinisch relevante Effekt zugunsten von Nintedanib wird jedoch vom IQWiG nicht berücksichtigt, da das Institut offenbar den neuen Bewertungsansatz aus den „Allgemeinen Methoden 6.0“ anwendet, wonach eine MID <b>mindestens das generische Richtmaß von 15% der Skalenspannweite</b> des Erhebungsinstruments erreichen muss, um akzeptiert zu werden.</p> <p>Der vfa hatte die neue und nun erstmalig angewandte Methodik des IQWiG zum Umgang mit Responder-Analysen bereits im Stellungnahme-Verfahren zum Entwurf der Allgemeinen Methoden</p>	<p>Symptomatik (<i>King`s Brief Interstitial Lung Disease</i> (K-BILD))</p> <p>K-BILD ist ein Patient-Reported Outcome Instrument, das zur Bewertung des Gesundheitszustandes speziell bei ILD entwickelt worden ist und aus 15 Items besteht, die sich über drei Domänen (Luftnot und Aktivität, psychologische Aspekte und thorakale Beschwerden) verteilen.</p> <p>Für den Endpunkt Symptomatik, erhoben mittels K-BILD-Gesamtscore, zeigte sich in der Studie INBUILD kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>6.0 kritisiert (1). Zuletzt hatte der vfa seine Sichtweise zur neuen IQWiG-Methodik gegenüber dem G-BA ausführlich dargelegt (2).</p> <p>Der vfa ist der Ansicht, dass die <b>Anwendung eines generischen Richtmaßes</b> zur Bewertung von geeigneten Responder-Schwellen <b>problematisch</b> ist (2):</p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Das Richtmaß wurde nicht unter Beteiligung von Patientinnen und Patienten ermittelt.</li><li>▪ Das Richtmaß ist regelhaft höher als die MID-Werte, die bislang in AMNOG-Verfahren akzeptiert wurden. Durch die Anwendung des Richtmaßes würden fast alle bisher im AMNOG akzeptierten MID Ihre Gültigkeit verlieren.</li><li>▪ Das Richtmaß verfolgt einen „one-size-fits-all“-Ansatz, der bestehenden Unterschiedlichkeiten von MIDs nicht gerecht wird, die für bestimmte Patientinnen und Patienten mit Erkrankungen in speziellen Fragebögen individuell verschieden sein können.</li><li>▪ Das Richtmaß folgt nicht dem Entwicklungsansatz der internationalen Wissenschaft, die Bewertungsstandards von MIDs durch sinnvolle Qualitätskriterien zu verbessern.</li></ul> <p>Der vfa empfiehlt deshalb (2):</p> <p><b>1. Einzelfallprüfung statt „one-size-fits-all“</b></p> <p>Der vfa hält eine bedenkenlose Anwendung des generischen Richtmaßes („15%“) für nicht angebracht. Die Eignung des Richtmaßes sollte in G-BA-Bewertungen in jedem Einzelfall geprüft</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>werden. Denn eine MID-Bewertung im „one-size-fits-all“-Ansatz wird den bekannten Unterschieden der Patientensicht auf bedeutsame Ergebnisse nicht gerecht. Zudem wird der Entwicklungsansatz der Wissenschaft zur Verbesserung von Bewertungsstandards mittels sinnvoller Qualitätskriterien dabei außer Acht gelassen.</p> <p><b>2. Allgemein akzeptierter Katalog Bewertungskriterien</b></p> <p>Die Bestrebungen der wissenschaftlichen Gemeinschaft um verbesserte Bewertungskriterien sollten nicht ignoriert, sondern unterstützt werden. Ziel sollte ein allgemein akzeptierter Katalog von Bewertungskriterien sein, der eine angemessene Beurteilung der Zuverlässigkeit von MID erlaubt. Dieser sollte auf Grundlage der bisherigen Empfehlungen und im weiteren gemeinsamen Dialog aus Wissenschaft, Institutionen und Industrie entwickelt werden. Methoden zur Beurteilung von MID sollten erst dann geändert werden, wenn diese Diskussionen eine ausreichende Einigkeit erreicht haben.</p> <p><b>3. Verfahrenskonsistenz</b></p> <p>Bis zur Festlegung einer verbesserten und allgemein akzeptierten Methode sollten die bisher geltenden Bewertungsmaßstäbe nicht geändert werden. Deshalb sollten alle bisher als etabliert bzw. validiert akzeptierten MID aus Gründen der Verfahrenskonsistenz auch weiterhin vom G-BA herangezogen werden.</p> <p>Die im vorliegenden Verfahren vom IQWiG ausgeschlossenen Auswertungen für den patientenberichteten Endpunkt <b>K-BILD-</b></p>	<p>Auch diese Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Symptomatik (<i>King`s Brief Interstitial Lung Disease (K-BILD)</i>)</p> <p>K-BILD ist ein Patient-Reported Outcome Instrument, das zur Bewertung des Gesundheitszustandes speziell bei ILD entwickelt worden ist und aus 15 Items besteht, die sich über drei Domänen (Luftnot und Aktivität, psychologische Aspekte und thorakale Beschwerden) verteilen.</p> <p>Für den Endpunkt Symptomatik, erhoben mittels K-BILD-Gesamtscore, zeigte sich in der Studie INBUILD kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<b>Gesamtscore anhand Responder-Analysen (MID-Schwellenwert <math>\geq 0,7</math> Punkte) sollten vom G-BA herangezogen werden</b> , da dies einem etablierten und validierten MID-Schwellenwert entspricht.	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

## 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:	

**Literatur:**

1. vfa-Stellungnahme zum Entwurf der IQWiG „Allgemeinen Methoden“ Version 6.0 (31. Januar 2020) S. 5 ff.
2. vfa-Papier „Änderung des IQWiG-Methodenpapiers: Patientensicht im AMNOG in Gefahr“ (05. November 2020)

**D. Anlagen**

**1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung**

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

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

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 21. Dezember 2020  
von 12.05 Uhr bis 13.32 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

Herr Dr. Henschel  
Herr Dr. Raming  
Herr Dr. Voss  
Frau Dr. Mehlig

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

Herr Bahr

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

Frau Prof. Riemekasten  
Herr Prof. Krüger

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

Herr Prof. Kreuter  
Herr Prof. Behr  
Herr Prof. Wirtz (Back-Up)

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 12:05 Uhr

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

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

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

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

In der heutigen Doppelanhörung – Herr Hecken, Sie haben es eben erwähnt, wir haben heute zwei Verfahren, die wir betrachten – werden wir uns mit den beiden neuen Anwendungsgebieten des Produkts Ofev mit dem Wirkstoff Nintedanib befassen. Diese sind einmal als lange Namen die Behandlung anderer chronisch progredient fibrosierender interstitieller Lungenerkrankung, abgekürzt PF-ILD, sowie die Behandlung der interstitiellen Lungenerkrankung bei Erwachsenen mit systemischer Sklerose, abgekürzt SSc-ILD. Die Zulassung der PF-ILD wurde im Juli erteilt, die für die SSc-ILD-Indikation bereits im April dieses Jahres. Diese beiden neuen Anwendungsgebiete kommen zum bestehenden

Anwendungsgebiet von Ofev, der idiopathischen Lungenfibrose, kurz IPF, hinzu. Warum ist die IPF hier wichtig? Die Indikation der IPF ist der Hauptvertreter der chronischen PF-ILD. Das neue Anwendungsgebiet andere chronische PF-ILD vervollständigt nun quasi zusammen mit der bestehenden IPF-Indikation das dann komplette Erkrankungsbild der PF-ILD. Der Zusatznutzen der IPF-Indikation wurde im letzten Jahr vom G-BA mit dem Ausmaß „beträchtlich“ beschlossen.

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

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

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

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

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

In der Stellungnahme haben wir nun weiterführende Responderanalysen zum L-PF vorgelegt, die den Vorteil von Nintedanib hinsichtlich der Symptome Atemnot und Husten sowie der Beeinträchtigung der Lebensqualität weiter bekräftigen. Hierbei waren die Anteile an Patienten mit einer Verschlechterung um mehr als 15 Prozent unter Nintedanib signifikant niedriger als unter der zVT. Die Nebenwirkungen aller drei Indikationen sind sehr ähnlich; hier zeigen sich insbesondere die in der Stoffklasse der Tyrosinkinaseinhibitoren bekannten Diarrhöen.

Betrachtet man die unerwünschten Ereignisse, kurz UE, übergeordnet, so zeigen sich in beiden neuen Indikationen keine Unterschiede bei den schwerwiegenden UE. Die Anzahl der schwerwiegenden UE war unter Nintedanib in den vom IQWiG betrachteten Populationen sogar numerisch geringer als in der jeweiligen Placebogruppe. Das gleiche Bild zeigt sich in der mit der Stellungnahme nachgereichten Auswertung zu den schwerwiegenden UE, die zum Therapieabbruch führten. Auch hier sehen wir keinen signifikanten Unterschied respektive einen numerischen Vorteil für Nintedanib.

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

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

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

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

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

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

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

**Frau Prof. Riemekasten (DGR):** Dann fange ich gerne an. Das ist meine erste Anhörung; deshalb weiß ich nicht, wie ausführlich das ist. – Die Nebenwirkungen halte ich für händelbar und auch tolerierbar. Es gibt eine Subgruppe von Patienten; das ist aber eine wirkliche Minorität, die es nicht verträgt. Das sind auch die Patienten, bei denen man das absetzt oder reduziert, aber die große Mehrheit der Patienten verträgt das Medikament und hat entweder gar keine Nebenwirkungen oder nimmt diese so in Kauf. Nominell sind es hier zum Beispiel Durchfälle, 70 bis 80 Prozent; das kann ich in der klinischen Praxis gar nicht so nachvollziehen. Viele Patienten berichten mal über Episoden von Durchfall, die aber nur tageweise anhalten, dann wieder Wochen und Monate nicht vorhanden sind. Deshalb relativiert sich doch das Nebenwirkungsspektrum aus den Studien aus meiner klinischen Erfahrung sehr. Die forcierte Vitalkapazität ist für mich ein enorm wichtiger Surrogatparameter für das Überleben, aber letztlich auch für den Funktionszustand der Patienten, auch für die Mortalität. Das ist, glaube ich, in der Rheumatologie definitiv etabliert, und das ist für uns auch ein sehr guter, etablierter Outcome-Parameter.

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

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

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

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

Wir wissen aus sehr vielen Daten – die FDA hat sich sehr klar dazu geäußert und auch eine eigene Analyse gefahren, dass die Lungenfunktion, der Lungenfunktionsverlauf – und die DGP unter der Federführung von Jürgen Behr hat dazu auch Stellung genommen – ein Surrogatparameter ist, sowohl für den weiteren Verlauf der Morbidität als auch für die Mortalität über Komplikationen der Exazerbationen. Die Exazerbation ist deshalb bei der PF-ILD aus klinischer Sicht überhaupt nicht infrage zu stellen. Ähnlich verhält es sich aus unserer Sicht und Erfahrung bei der SSc-ILD. Da kann ich nur dem beipflichten, was Frau Professor Riemekasten gerade gesagt hat. Ich glaube, sowohl ihr klinischer Einsatz als auch die gerade in den letzten Monaten erschienene Literatur – das sind einige Arbeiten gerade aus dem ... (akustisch unverständlich) -register als auch aus ... (akustisch unverständlich) – zeigen sehr klar, womit die Lungenfunktion bei diesen Patienten korreliert, nämlich auch hier mit dem weiteren Verlauf, mit dem Schweregrad, aber vor allen Dingen auch mit der Mortalität.

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

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

**Herr Prof. Behr (DGP):** Vielen Dank für das Wort. – Ich habe nur eine kurze Ergänzung. Ich würde insbesondere betonen, dass die Häufigkeit von interventionspflichtigen Diarrhöen im allgemeinen klinischen Anwendungsbereich von Nintedanib sehr viel weniger und sehr viel geringer ist, als die Zahl der in den Studien tatsächlich aufgetretenen Diarrhöen, die dort erfasst sind. Diese sind viel höher, als es im klinischen Alltag tatsächlich notwendig ist, zu intervenieren und den Patienten Hilfsmittel an die Hand zu geben oder auch die Therapie zu pausieren. Zum Zweiten hat unsere Erfahrung mit diesem Medikament sehr zugenommen. In den letzten Jahren gab es schon sehr regelhaft bei der idiopathische Lungenfibrose Einsätze. Zum Thema FVC möchte ich noch mal auf den Punkt hinweisen, dass es nicht darum geht,

ein in Milliliter ausgedrücktes Volumen, das man sozusagen für den Patienten sichert, zu betrachten, sondern man muss die forcierte Vitalkapazität – das ist das Lungenvolumen, das der Patient insgesamt atmen kann – als biologisches Signal werten. Wenn es mit einer Therapie gelingt, eine Verschlechterung dieses Wertes zu verhindern, dann ist das praktisch eine Änderung im Krankheitsverlauf, der sich langfristig auch zugunsten des Patienten auswirkt. Ich würde nur noch einmal darauf hinweisen wollen, dass man die Betrachtungsweise nicht auf diesen Milliliter setzen sollte, sondern das den logischen Impacts dieses Parameters entsprechend werten muss.

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

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

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

**Herr Dr. Vervölgyi:** Vielen Dank, Herr Hecken. – Ich möchte auf die Argumentation zum FVC eingehen. Ich glaube, dass wir uns einig sind, dass das die FVC ein Surrogatparameter ist. Das sagt sogar die EMA selbst. Sie geht nicht davon aus, dass das ein patientenrelevanter Endpunkt ist, sondern einfach ein Surrogatparameter. Sie sagt das in dem EPAR zur PF-ILD auch so, dass der durch Ergebnisse in anderen Endpunkten bestätigt werden muss, dass das alleine nicht ausreicht, sondern durch Bestätigung durch andere Endpunkte dazu führen kann, dass ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis da ist. Ich glaube, man muss zwei Dinge unterscheiden. Das ist gerade in den Äußerungen durch die Kliniker deutlich geworden. Ich glaube, Herr Kreuter hatte das so gesagt: Es ist ein Surrogatparameter für den weiteren

Verlauf. Das bedeutet eigentlich, dass für einen Patient, dessen FVC abnimmt, die Wahrscheinlichkeit höher ist, schwerer zu erkranken, früher zu versterben. Das zeigen auch die Arbeiten, die in den Stellungnahmen vorgelegt worden sind, sowohl von den Klinikern als auch vom Hersteller.

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

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

**Frau Prof. Riemekasten (DGR):** Ich glaube, dass einfach der Zeitpunkt noch nicht – – So, wie das Studiendesign war, war es einfach nicht möglich. Der Zeitpunkt, den man benötigt, um tatsächlich etwas auf die Mortalität zurückzuführen, ist sicherlich zu kurz. Das ist der eine Punkt. Zum anderen ist es sicher auch so, dass wir durchaus Subgruppen innerhalb der SSc und den Kohorten haben, wo es vielleicht hätte schneller gehen können, aber die in dieser Studie unter der gesamten Population der Studie durchaus untergingen. Ich denke, das wird mindestens eine Subgruppe von Patienten befassen, wo man absehen könnte, dass es – – Rein von der klinischen Erfahrung her kann ich ohne Probleme Patienten benennen, so in meinem Alter, wo ich sage: Hier müssen alle Register gezogen werden einschließlich alles, was zur Verfügung steht, auch wenn sich das letztlich vielleicht in dieser Studie nicht widerspiegelt. Sie müssen immer davon ausgehen, dass es bei dieser Erkrankung doch zu einem chronisch progredienten Abfall der FVC kommt. Die Patienten merken das oftmals nicht. Aber es gibt dann häufig einen starken Coup, wo plötzlich die Symptomatik schwerwiegend wird, wo oft der Bewegungsradius, dass alles erniedrigt wird, und diese Patienten sind dann nicht mehr weit von dem plötzlichen Versterben. Das sind rein die klinische Praxis und die Beobachtungen. Solche Patienten sind in dieser Studie nicht wirklich in dem Maße eingeschlossen worden.

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

**Herr Prof. Kreuter (DGP):** Vielleicht darf ich das kurz aus der Sicht der DGP noch zusätzlich kommentieren. Wir haben dieselbe Diskussion schon bei der idiopathischen Lungenfibrose

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Herr Eyding:** Ich wollte Herrn Vervölgyi beispringen – das ist vielleicht ein bisschen propädeutisch –, aber ich glaube, man muss noch mal klarmachen, dass es einen Unterschied gibt zwischen dem fraglos bestehenden Zusammenhang zwischen FVC als Prognosemarker für die Mortalität und den Effekten, die man mit Interventionen auf diese beiden Maße erzielen kann. Ein entscheidender Punkt ist – das will ich vielleicht an einem Beispiel erläutern –: Man kann natürlich auf FVC einen Effekt erzielen, wenn das Medikament aber sehr schwere Nebenwirkungen zum Beispiel machen würde, was jetzt nicht für Nintedanib gilt, das ist jetzt

nur, um das zu illustrieren, weshalb es nicht so ganz einfach ist, um von dieser prognostischen Assoziation auf eine Intervention zu schließen. Also, wenn wir uns vorstellen, wir haben eine Intervention, die eine schwere Nebenwirkung macht, die auch einen kausalen Weg zum Tode hin hat, aber sich überhaupt nicht in der FVC niederschlägt, dann wird, glaube ich, unmittelbar klar, weshalb man in dieser Surrogatvalidierung zeigen muss, dass es eine Assoziation zwischen den Effekten auf FVC und den Effekten auf die Mortalität gibt. Das heißt, es kommt nicht darauf an, dass bei dem einzelnen Patienten FVC mit der Mortalitätswahrscheinlichkeit assoziiert ist, sondern es kommt darauf an, dass der Effekt der Intervention in einer vergleichenden Studie auf das Surrogat mit den Effekten auf den eigentlichen Endpunkt assoziiert ist.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Dies spricht für eine insgesamt vergleichbare Akzeptanz des Nebenwirkungsprofils von Nintedanib über die Anwendungsgebiete hinweg. Bei der PF-ILD war die überwiegende Mehrzahl der Diarrhöen von einem Schweregrad nach CTCAE gemessen < 3. Etwa 90 Prozent der Patienten setzten die Behandlung mit Nintedanib fort, woraus abzuleiten ist, dass sich das UE Diarrhö bei den meisten Patienten des Nintedanib-Arms entsprechend der Empfehlungen des Prüfplans kontrollieren ließ. Etwa Analoges gilt auch für die systemische Sklerose und die damit verbundenen interstitiellen Lungenerkrankungen, die Diarrhöen, die

während der Therapie auftreten, sodass man sagen kann, das ist insgesamt vom Ausmaß her nicht etwas Neues für uns, sondern was sich im Grunde genommen durch diese RCTs konsistent durchzieht, jetzt allerdings – und Sie sprachen es an – in diesen Studien granulierter erfasst wurde und über die CTCAE-Graduierung qualitativ hochwertiger erfasst wurde.

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

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

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

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

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

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

**Herr Köhler:** Ich kann das nicht ganz nachvollziehen, was Sie gerade gesagt haben, Herr Professor Behr. Gerade bei diesen Erkrankungen heißt es in entsprechenden Büchern: Die Patienten sollten einführend, aber rechtzeitig und vollständig über ihre Erkrankung aufgeklärt werden. Das schließt meiner Meinung nach auch die Prognose ein. Das ist eine extrem ernsthafte Erkrankung, und das bedeutet doch, dass Patienten nach einem Strohalm wie einer neuen Therapiemöglichkeit sicher greifen und nicht geneigt sind, recht frühzeitig eine Therapie abzubrechen. Was hier auch schon zur Diskussion kam: Wenn ich unter den unerwünschten Ereignissen lese, Diarrhöen lassen sich gut behandeln und kontrollieren, und

dann sehe ich in dem Bericht, dass die unerwünschten Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt haben, keine schwerwiegenden waren, dann muss ich mich doch fragen, warum die nicht schwerwiegenden zu einem erhöhten Therapieabbruch geführt haben. Das finde ich nicht schlüssig. Wenn das schwerwiegende gewesen wären, könnte ich das nachvollziehen. Aber gut Therapierbare führen zu Therapieabbruch, wo doch den Patienten in aller Regel klar sein müsste, dass es hier um ihr Leben geht und nicht in ferner Zukunft erst. – Danke schön.

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

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

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

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

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

aber es ist für die Patienten schon eine Alternative, weshalb sie zumindest auf dem Gebiet der systemischen Sklerose die Therapie abbrechen, wenn es aus ihrer Sicht nicht vorwärtsgeht.

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

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

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

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

Vielleicht ganz kurz zu den radiologischen Unterscheidungen: Die radiologischen Unterscheidungen sind sehr komplex. Ich glaube, hier hat der pharmazeutische Hersteller zeigen können, dass es mehr oder weniger unabhängig von dem morphologischen Phänotyp ist, dass diese Effekte gesehen werden konnten. Wir wissen, dass dieser sogenannte UIP-Phänotyp radiologisch und/oder histologisch mit einer schlechteren Langzeitprognose behaftet ist. Es gibt Stimmen, die sagen, das liegt daran, dass das eher die fortgeschrittene Form der Erkrankung ist. Wir wissen aber – und hier darf ich noch mal auf Frau Professor Riemekasten verweisen, es gibt manche von diesen möglicherweise progredient verlaufenden Erkrankungen wie die SSC – nicht in dem Subtyp aus der SENSICIS-Studie, sondern der

INBUILD-Studie gesehen. Wir haben fast nie einen UIP-Phänotyp zusammen, immer eher einen LSEP-Phänotyp. Über den wissen wir: Auch diese Erkrankung kann in sehr vielen Fällen, 25 bis 30 Prozent der Patienten, chronisch progredient verlaufen, sodass die Radiomorphologie zwar ein wichtiger Kofaktor sein kann, aber nicht sein muss, sondern es wirklich sehr ... (akustisch unverständlich).

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

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

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

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

**Frau Groß:** Ja, vielen Dank.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Kreuter.

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

**Frau Dr. Ten Thoren:** Vielen Dank.

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

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

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

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Vielen Dank. – Ich würde gerne noch mal auf die SSc eingehen. Vom IQWiG ist nur eine Teilpopulation herangezogen worden, nämlich die Patienten, die mit BSC behandelt worden sind, und nicht die, die MMF bekommen haben. Wenn man sich die Daten zur FVC auf selbst überlassenes Surrogat betrachtet anschaut, dann sieht es so aus, dass die BSC-Behandelten eine wesentlich schlechtere Abbremsung in ihrer Verschlechterung erfahren als diejenigen, die mit dem MMF behandelt worden sind. Zudem scheint der Effekt bei dieser Gruppe mit BSC auch nicht nachhaltig zu sein, da er von den Daten her gesehen im ersten Jahr deutlicher ausfällt als im zweiten Jahr. Daher meine Frage: Wie ist hier tatsächlich der Therapiestandard? Wer wird tatsächlich immunsuppressiv behandelt? Ich hatte Ihren vorherigen Ausführungen entnommen, dass Cyclophosphamid in Deutschland eine große Rolle spielt, MMF weniger und wohl auch auf einer schlechteren Evidenz. Aber welche Patienten werden tatsächlich mit Immunsuppressiva behandelt, und welche werden nicht damit behandelt? Und wenn ja, warum gibt es Kriterien dafür? Es stellt sich die Frage, welche Population für die Nutzenbewertung eigentlich herangezogen werden soll.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Herr Prof. Behr (DGP):** Ich kann dazu etwas sagen. Prinzipiell ist es so, dass viele Patienten entweder mit PF-ILD oder auch mit systemischer Sklerose und interstitieller

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

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

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

**Frau Groß:** Vielen Dank.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

keine signifikanten Änderungen im stetigen Endpunkt. Daher war unser Fokus auf den L-PF, weil das das sensitivere Tool, zumindest in der INBUILD-Studie war.

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

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

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

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

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

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

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

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

morgen früh zur verabredeten Zeit wieder, auch zu den Nachbesprechungen von heute. –  
Danke schön.

Schluss der Anhörung: 13:32 Uhr

## **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: 2020-B-150z Nintedanib**

Stand: Juli 2020

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

### Nintedanib

zur Behandlung einer interstitiellen Lungenerkrankung bei Erwachsenen

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

*siehe Übersicht "II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet"*

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 (*Beschluss vom 17. Oktober 2019*))
- (Pirfenidon (*Beschluss vom 15. März 2012*))

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

*siehe systematische Literaturrecherche*

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Nintedanib L01XE31 Ofev®	<p><u>Anwendungsgebiet laut Fachinformation:</u> Ofev wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung der idiopathischen Lungenfibrose (IPF) Ofev wird angewendet zur Behandlung einer interstitiellen Lungenerkrankung bei Erwachsenen mit systemischer Sklerose (SSc-ILD). (Stand FI: April 2020)</p> <p><u>Anwendungsgebiet laut Positive Opinion vom 28.05.2020:</u> Ofev is indicated in adults for the treatment of other chronic fibrosing interstitial lung diseases with a progressive phenotype.</p>
Methylprednisolon H02AB04 Methylprednisolon Jenapharm®	<p><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) (Stand FI: April 2018)</p>
Prednisolon H02AB06 generisch	<p>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) [...] (Stand FI: September 2017)</p>
Prednison H02AB07 generisch	<p>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)</p>

	[...] (Stand FI: September 2017)
Pirfenidon L04AX05 Esbriet®	Esbriet wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung von leichter bis mittelschwerer idiopathischer pulmonaler Fibrose (IPF). (Stand FI: April 2018)

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen (Stand: Juli 2020)

## **Abteilung Fachberatung Medizin**

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

**Vorgang: 2020-B-150z (Nintedanib)**

Auftrag von: Abt. AM  
Bearbeitet von: Abt. FB Med  
Datum: 15. Juli 2020

## **Inhaltsverzeichnis**

Abkürzungsverzeichnis .....	3
1 Indikation .....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte .....	5
3.2 Cochrane Reviews .....	6
3.3 Systematische Reviews.....	7
3.4 Leitlinien.....	8
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie .....	23
Referenzen .....	26
Anhang .....	27

## **Abkürzungsverzeichnis**

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CYC	cyclophosphamide
DM	dermatomyositis
ECMO	Extracorporeal Membrane Oxygenation
ECRI	ECRI Guidelines Trust
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
ILD	interstitial lung disease
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
MDA5 (+)	Melanoma Differentiation-Associated Gene 5-positive
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
RPILD	progressive interstitial lung disease
SLS	Scleroderma Lung Study
SSc	systemic sclerosis
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

## 1 Indikation

### Anwendungsgebiet 1:

„Ofev wird angewendet zur Behandlung einer interstitiellen Lungenerkrankung bei Erwachsenen mit systemischer Sklerose (SSc-ILD).“

### Anwendungsgebiet 2:

„Ofev is indicated in adults for the treatment of other chronic fibrosing interstitial lung diseases with a progressive phenotype.“

## 2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *interstitielle Lungenerkrankungen* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 26.06.2020 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 819 Quellen. 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 Quellen 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 4 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

#### G-BA, 2020 [1].

Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Verordnung von Heilmitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Heilmittel-Richtlinie/HeilM-RL) in der Fassung vom 19. Mai 2011; veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 96 (S. 2247) vom 30. Juni 2011; in Kraft getreten am 1. Juli 2011; zuletzt geändert am 20. Februar 2020; veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 20.05.2020 B2; in Kraft getreten am 1. Juli 2020

#### Zweiter Teil: Zuordnung der Heilmittel zu Indikationen Zweckmäßige Vergleichstherapie

##### 3 Erkrankungen der inneren Organe

Indikation		Ziel der Physikalischen Therapie	Heilmittelverordnung im Regelfall		
Diagnosengruppe	Leitsymptomatik: Funktionelle/strukturelle Schädigung		A. vorrangige Heilmittel B. optionale Heilmittel C. ergänzende Heilmittel D. standardisierte Heilmittelkombinationen	Verordnungsmengen je Diagnose ***** weitere Hinweise	
<b>AT1</b> <b>Störungen der Atmung</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>mit prognostisch kurzzeitigem Behandlungsbedarf</li> </ul> z. B. bei <ul style="list-style-type: none"> <li>Pneumonie, Pleuritis</li> <li>Asthma bronchiale</li> <li>Lungenfibrose</li> <li>Thoraxoperation</li> </ul>	a	Atemnot, auch anfallsweise auftretend, ggf. auch Auswurf	Erlernen einer physiologischen Atmung, Verbesserung der Thoraxbeweglichkeit einschl. der Atemhilfsmuskulatur, der Expektorator und Hustentechnik	<b>A. KG (Atemtherapie)</b>  C. <i>KMT/Wärmetherapie (insbesondere heiße Rolle)/Inhalation</i>	<b>Erst-VO:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>bis zu 6x/VO</li> </ul> <b>Gesamtverordnungsmenge des Regelfalls:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>bis zu 6 Einheiten</li> </ul> <b>Frequenzempfehlung:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>mind. 2x wöchentlich</li> </ul> <b>Ziel:</b> Erlernen eines Eigenübungsprogrammes
	b	Auswurf	Sekretlockerung, Sekretverflüssigung, Entzündungshemmung	<b>A. Inhalation</b>	
	c	Husten, obstruktive Ventilationsstörungen	Spasmolyse der Bronchialmuskulatur	<b>A. BGM</b>  C. <i>Inhalation/Wärmetherapie (insbesondere heiße Rolle)</i>	
<b>AT2</b> <b>Störungen der Atmung</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>mit prognostisch länger-dauerndem Behandlungsbedarf</li> </ul> z. B. bei <ul style="list-style-type: none"> <li>ZNS-Erkrankungen</li> <li>Erkrankungen des Rückenmarks</li> <li>bei chronisch persistierenden Atemwegserkrankungen wie               <ul style="list-style-type: none"> <li>Lungenfibrosen</li> <li>chronischer Bronchitis</li> <li>chronischem Emphysem</li> </ul> </li> </ul>	a	Atemnot, auch anfallsweise auftretend, ggf. auch Auswurf	Erlernen einer physiologischen Atmung, Verbesserung der Thoraxbeweglichkeit einschl. der Atemhilfsmuskulatur, der Expektorator und Hustentechnik	<b>A. KG (Atemtherapie)</b>  C. <i>KMT/Wärmetherapie/Inhalation</i>	<b>Erst-VO:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>bis zu 6x/VO</li> </ul> <b>Folge-VO:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>bis zu 6x/VO</li> </ul> <b>Gesamtverordnungsmenge des Regelfalls:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>bis zu 18 Einheiten</li> </ul> davon für <b>Massagetechniken</b> bis zu 10 Einheiten  <b>Frequenzempfehlung:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>mind. 1x wöchentlich</li> </ul> <b>Ziel:</b> Erlernen eines Eigenübungsprogrammes  <b>Hinweise:</b> Sofern im Einzelfall verlaufsabhängig unmittelbar ein Wechsel von <b>AT1</b> zu <b>AT2</b> medizinisch begründet ist, ist die bereits zu <b>AT1</b> erfolgte Verordnungsmenge auf die Gesamtverordnungsmenge von <b>AT2</b> anzurechnen.  Ein Wechsel von <b>AT2</b> zu <b>AT1</b> ist nicht möglich.
	b	Auswurf	Sekretlockerung, Sekretverflüssigung, Entzündungshemmung	<b>A. Inhalation</b>	
	c	Husten, obstruktive Ventilationsstörungen	Spasmolyse der Bronchialmuskulatur	<b>A. BGM</b>  C. <i>Inhalation/Wärmetherapie (insbesondere heiße Rolle)</i>	

### **3.2 Cochrane Reviews**

Es konnten keine relevanten Quellen identifiziert werden.

### **3.3 Systematische Reviews**

Es konnten keine relevanten Quellen identifiziert werden.

### 3.4 Leitlinien

*Hinweis: Die Empfehlungen der folgend dargestellten Leitlinie beziehen sich auf das AWG 1: „Ofev wird angewendet zur Behandlung einer interstitiellen Lungenerkrankung bei Erwachsenen mit systemischer Sklerose (SSc-ILD)“. Es wurden alle Empfehlungen, unabhängig vom Zulassungsstatus, zur Therapie der betreffenden Indikation dargestellt.*

---

#### **Kowal-Bielecka O et al., 2017 [2].**

European League against Rheumatism (EULAR)

Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis

#### **Zielsetzung/Fragestellung**

to update the 2009 European League against Rheumatism (EULAR) recommendations for the treatment of systemic sclerosis (SSc), with attention to new therapeutic questions

#### **Methodik**

##### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: 32 clinical experts from Europe and the USA, 2 patients nominated by the pan-European patient association for SSc (systemic sclerosis) and 1 clinical epidemiologist
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: Potential conflicts of interest were declared by all participants. There was no involvement of third parties in the entire process of making these recommendations.
- Formulierung klinischer Fragestellungen nach PICO
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz
- Formale Konsensusprozesse beschrieben
- externes Begutachtungsverfahren nicht dargelegt
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt
- Regelmäßige Überprüfung der LL nicht beschrieben, da es sich jedoch um eine Aktualisierung einer Vorgängerversion handelt, wird davon ausgegangen, dass Aktualität der LL gesichert ist

##### Recherche/Suchzeitraum:

For new clinical questions, the literature search was performed on all articles published between 1966 and, as agreed by the panel, until 30 September 2014 in PubMed, EMBASE, the Cochrane Database for meta-analyses and the Cochrane Controlled Trials Register as well as the 2012 and 2013 EULAR and American College of Rheumatology (ACR) congress abstract archives. For clinical questions already included in the existing recommendations the same strategy was followed, searching from February 2007 to 30 September 2014. A standardised search strategy was used for all clinical questions.

##### LoE, GoR:

- GRADE

### Sonstige methodische Hinweise

- externes Begutachtungsverfahren nicht dargelegt
- Regelmäßige Überprüfung der LL nicht beschrieben, da es sich jedoch um eine Aktualisierung einer Vorgängerversion handelt, wird davon ausgegangen, dass Aktualität der LL gesichert ist.

### **Empfehlungen: „Skin and lung disease“**

Empfehlung (10) In view of the results from two high-quality RCTs and despite its known toxicity, cyclophosphamide should be considered for treatment of SSc-related interstitial lung disease (SSc-ILD), in particular for patients with SSc with progressive ILD (strength of recommendation: A).

The evidence regarding efficacy of CYC (cyclophosphamide) in SSc-ILD results mainly from two high-quality (Jadad score 5) RCTs and their subanalyses.<sup>58 59</sup> The first trial (Scleroderma Lung Study (SLS)), involving 158 patients with SSc with active alveolitis, demonstrated that CYC given orally at a dose of 1–2 mg/kg/day improved lung volumes, dyspnoea score and quality of life over 12 months compared with placebo.<sup>58</sup> The placebo-corrected mean (95% CI) improvement in forced vital capacity (FVC) and total lung capacity (TLC) was 2.5% (0.3%–4.8%) and 4.1% (0.5%–7.7%), respectively ( $p=0.03$  for both measures). No significant effect on diffusing lung capacity for carbon monoxide (DLCO) could be demonstrated. CYC also improved the transitional dyspnoea index, the health assessment questionnaire (HAQ) disability index and the vitality and health-transition domains of the Short-Form 36 ( $p<0.05$  vs placebo for all measures).<sup>58</sup> Subanalysis of the SLS revealed that CYC therapy was also associated with significant improvement in high resolution computed tomography (HRCT) score.<sup>60</sup> Extension of the SLS study showed that the FVC continued to improve after cessation of CYC treatment reaching a maximum at 18 months: 6 months after stopping CYC therapy (mean FVC difference vs placebo:subanalyses.<sup>58 59</sup> The first trial 4,16%,  $p=0.01$ ).<sup>61</sup> The beneficial effects of CYC disappeared 1 year after CYC was terminated. The effect of CYC was greater in patients with more severe lung and/or skin disease.<sup>61 62</sup> The mean FVC improvement in patients with baseline FVC lower than 70% of predicted was 4.62% at 12 months and 6.8% at 18 months ( $p<0.006$  for both time points), while in patients with baseline FVC>70% of predicted the mean treatment effect was 0.55% at 12 months and 2.67% 18 months ( $p>0.05$  for both time points). Another subanalysis of the SLS study revealed that the HRCT score and skin disease were independent predictors of response to CYC therapy.<sup>62</sup> In patients with 50% or more of any lung zone involved by reticular infiltrates on HRCT and/or with mRSS of at least 23/51, the CYC treatment effect was 9.81% at 18 months ( $p<0.001$ ) versus no treatment effect (0.58% difference,  $p>0.05$ ) in patients with less severe HRCT findings and a lower mRSS at baseline.

The second trial evaluated CYC (intravenously at a dose of 600 mg/m<sup>2</sup>/month) compared with placebo in 45 patients with SSc-ILD.<sup>59</sup> Active treatment included six infusions of CYC given at 4-week intervals followed by oral azathioprine (2.5 mg/kg/day) or placebo for 6 months. Prednisolone (20 mg on alternate days) was co-administered in the active treatment group. The mean adjusted between-group difference in FVC was 4.2% in favour of CYC, which just missed statistical significance ( $p=0.08$ ). The lung diffusing capacity for carbon monoxide and other outcome measures did not improve.<sup>59</sup> Considering the results of both RCTs and the fact that the benefit of CYC was mainly due to inhibition of progression of SSc-ILD, the experts recommend that CYC therapy should be considered in particular in patients with progressive lung disease. As in the previous 2009 recommendations there was unanimous consensus of

the experts with respect to the CYC dose and duration of treatment to be tailored individually dependent on the clinical condition and response. Potential risks of bone marrow suppression, teratogenicity, gonadal failure and haemorrhagic cystitis must be always considered.<sup>63</sup>

Referenzen aus Leitlinien

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

59 Hoyles RK, Ellis RW, Wellsbury J, 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;54:3962–70.

60 Goldin J, Elashoff R, Kim HJ, et al. Treatment of scleroderma-interstitial lung disease with cyclophosphamide is associated with less progressive fibrosis on serial thoracic high-resolution CT scan than placebo: findings from the scleroderma lung study. *Chest* 2009;136:1333–40.

61 Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, et al. Effects of 1-year treatment with cyclophosphamide on outcomes at 2 years in scleroderma lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:1026–34.

62 Roth MD, Tseng CH, Clements PJ, et al. Predicting treatment outcomes and responder subsets in scleroderma-related interstitial lung disease. *Arthritis Rheum* 2011;63:2797–808.

63 Lynch JP III, McCune WJ. Immunosuppressive and cytotoxic pharmacotherapy for pulmonary disorders. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:395–420.

*Hinweis: Die Empfehlungen der folgend dargestellten Leitlinien beziehen sich auf das AWG 2: „Ofev is indicated in adults for the treatment of other chronic fibrosing interstitial lung diseases with a progressive phenotype.“ Es wurden alle Empfehlungen, unabhängig vom Zulassungsstatus, zur Therapie der betreffenden Indikation dargestellt.*

---

**Romero-Bueno F et al., 2020 [4].**

Recommendations for the treatment of anti-melanoma differentiation-associated gene 5-positive dermatomyositis-associated rapidly progressive interstitial lung disease

**Zielsetzung/Fragestellung**

to develop evidence-based recommendations for the treatment of rapidly progressive interstitial lung disease (RPILD) associated with the anti-Melanoma Differentiation-Associated Gene 5-positive dermatomyositis (DM) syndrome.

**Methodik**

Grundlage der Leitlinie

- Gremium bestehend aus Experten und Expertinnen unterschiedlicher Professionen, Betroffene waren nicht beteiligt
- Interessenkonflikte dargelegt
- finanzielle Unterstützung durch: This project was supported by Spanish Rheumatology Society and Spanish Society of Internal Medicine (GEAS, Study Group on Autoimmune Diseases).
- Formulierung von Fragestellungen nach PICO
- Systematische Suche in PubMed (MEDLINE), EMBASE (Elsevier), and Cochrane Library (Wiley Online) until April 2018
- Auswahl und Bewertung der Evidenz: Evaluation of the quality of the studies and summary of the evidence for each question was performed using the critical reading tool of the Agency for Healthcare Technology Assessment of the Basque Country (OSTEBA)
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed (MEDLINE), EMBASE (Elsevier), and Cochrane Library (Wiley Online) until April 2018
- expert group identified some studies which had been published till July 2019 and were included in the evidence corpus

LoE/GoR:

determination of the evidence levels and the recommendations grade was based on SIGN methodology (Scottish Intercollegiate Guidelines Network)

Levels of evidence	
1++	High quality meta-analyses, systematic reviews of clinical trials or high-quality clinical trials with very low risk of bias.
1+	Well-conducted meta-analyses, systematic reviews of clinical trials, or well-conducted clinical trials with little risk of bias.
1-	Meta-analyses, systematic reviews of clinical trials or clinical trials with high bias risk.
2++	High quality systematic reviews of cohort or case-control studies. Cohort or case-control studies with very low risk of bias and with high probability of establishing a causal relationship. Studies classified as 1-
2+	Well conducted cohort or case-control studies with low risk of bias and a moderate probability of establishing a causal relationship..
2-	Cohort or case-control studies with a high risk of bias and a significant risk that the relationship is not causal.
3	Non-analytical studies such as case reports and case series.
4	Expert opinion.

and 2- must not be used in the process of developing recommendations due to their high potential for bias.

Grades of recommendation	
A	At least one meta-analysis, systematic review or clinical trial rated as 1++ directly applicable to the target population of the guide; or a body of evidence consisting of studies rated as 1+ and showing overall consistency of results.
B At	A body of evidence consisting of studies rated as 2++, directly applicable to the target population of the guide and showing overall consistency of results; or evidence extrapolated from studies rated as 1++ or 1+.
C	A body of evidence consisting of studies rated as 2+ directly applicable to the target population of the guide and showing overall consistency of results; or evidence extrapolated from studies rated as 2++.
D	Evidence level 3 or 4; or evidence extrapolated from studies rated as 2+.

times, the development group finds important practical aspects that must be highlighted and for which no scientific evidence has been found. In general, these cases are related to some aspects of the treatment that nobody would normally question and they are evaluated as points of "good clinical practice".

√ <sup>1</sup>	Recommended practice based on clinical experience and the consensus of the editorial team.
----------------	--

### Sonstige methodische Hinweise

Keine Beteiligung Betroffener

## Empfehlungen:

### General Management

Empfehlung 1: Patients with DM-associated rapidly progressive interstitial lung disease anti-MDA5 (+) should be treated with combination therapy as a first option. (Recommendation grade D)

Scientific evidence on efficacy and safety of the drugs used for the treatment of anti-MDA5 (+) associated RPILD comes from observational studies and case reports. All the identified studies include a combined or progressive administration of immunosuppressive drugs with or without support therapies. The usual approach comprises a combined schedule of glucocorticoids (oral prednisone or prednisolone, intravenous methylprednisolone pulse therapy, or both), immunosuppressive drugs (intravenous cyclophosphamide or calcineurin antagonists such as cyclosporine A or tacrolimus), and intravenous immunoglobulin as an adjuvant therapy [10,16-19,22,28-51] (Level of evidence 3).

Obtained data is mainly focused on mortality and prognosis factors that contribute to an interstitial pneumonia favorable outcome. In summary, all the studies gave support to the combination therapy. Accordingly, and considering their clinical expertise, the elaborating group also supports combination therapy as the best available treatment in order to improve the clinical outcome and reduce the mortality in these patients.

### Combination therapy

Empfehlung 2: A combination therapy including glucocorticoids plus a calcineurin antagonist (cyclosporine A or tacrolimus), or triple therapy adding intravenous cyclophosphamide to the previous schedule, are both considered good initial alternatives. (Recommendation grade D)

Recommendation 2a: Both, cyclosporine A and tacrolimus are considered equally good therapeutic options. The choice of any of them will depend on the safety profile and patients' characteristics. (Recommendation grade ✓).

A systematic review of the scientific evidence allowed us to identify several observational studies (case series) focused on the pharmacological combination therapy in patients with DM-associated RPILD and anti-MDA5 positive antibodies.

Three retrospective studies [16,19,37] aimed to analyze the differences in clinical activity and pulmonary function parameters between patients with anti-MDA5 positive antibodies and RPILD who died or survived, and to determine the main prognostic factors. The first study [16], included 20 RPILD anti-MDA5 (+) patients, 12 of them received treatment with a combination of prednisolone and cyclophosphamide plus calcineurin antagonists (triple therapy). Seven out of 12 (58%) died and the other 5 (42%) developed a favorable outcome and survived. Eight patients received treatment with a combination of prednisolone and either cyclophosphamide or a calcineurin antagonist (2 died and 6 survived). The number of patients treated with the combination including a calcineurin antagonist is not specified.

At the second study [19] the authors identify 17 anti-MDA5 positive patients who develop RPILD among a series of 95 DM patients. In this study only one (16%) out of 6 patients who received triple therapy (prednisolone, cyclophosphamide and calcineurin antagonists) died. Among the other 11 who were treated with a combination therapy including prednisolone plus either cyclophosphamide or calcineurin antagonists, 3 (27%) died.

Finally, the third of the 3 retrospective studies previously mentioned [37] included 12 patients diagnosed with DM anti-MDA5 positive who develop a RPILD. Eight of these patients received combination therapy with prednisolone and cyclosporine, and only 3 (25%) died. The other 4 patients received triple therapy (prednisolone, cyclophosphamide and cyclosporine), being the mortality of 75% (3 patients) (Level of evidence 3).

Other study [22] analyzed 11 patients positive to anti-MDA5 with RPILD, who were also treated with triple therapy, being tacrolimus the calcineurin inhibitor used. A good clinical response was noticed and none of the patients died, although a non-significant trend to clinical relapse was observed in those patients who received a reduced number of intravenous cyclophosphamide cycles (Level of evidence 3).

Hozumi et al [40] reported 15 patients diagnosed with DM anti-MDA5 positive and ILD, 13 of them with anti-MDA5 positive and RPILD. Ten were treated with combination therapy that included prednisolone plus a calcineurin antagonist (cyclosporine in 8 patients and tacrolimus in 2), and 5 received a triple therapy scheme (prednisolone, cyclophosphamide and cyclosporine). Six out of 15 patients died, 5 of them due to respiratory failure and the other one of unknown cause (Level of evidence 3).

Other 4 retrospective studies adding indirect evidence were identified. Patients reported in these studies were mostly but not all anti-MDA5 positive, and there was no specific information for this subgroup. Tanizawa et al. [39] included 12 anti-MDA5 positive patients, five of whom developed RPILD. Seven out of the 12 patients died, five of them with RPILD, being six of them treated with triple therapy (glucocorticoid, cyclophosphamide and cyclosporine) and the other one with the combination of glucocorticoids and cyclosporine. Ikeda et al. [34] reported 10 patients positive to anti-MDA5 who developed ILD, 6 (60%) of them died, all with the RPILD phenotype, even though they received triple therapy. Ma X et al [35], reported 7 anti-MDA5 positive patients with RPILD, being treated with triple therapy including mycophenolate, leflunomide, intravenous immunoglobulin, and some naturist therapies (i.e. Chinese herbs). Six out of 7 (85%) died. A study published by Nakashima, et al [10], compare a cohort of 14 anti-MDA5 patients who develop RPILD and were treated with triple therapy (prednisolone, cyclophosphamide and cyclosporine) with a historical cohort who received standard therapy (not described). Mortality in the group treated with triple therapy was 25% in comparison with 71.4% of the historical cohort (Level of evidence 3).

Overall, published data are scarce and the level of evidence of the studies is weak. Hence, case reports were also included in the analysis, with a total of 53 anti-MDA5 positive DM patients with RPILD. The outcome of the reported cases that were treated with combination therapy (glucocorticoids, plus either cyclophosphamide or cyclosporine, or a combination of both immunosuppressive drugs) [28-32,36,38] was good, and only 2 cases died [30,36]. Other reported cases that used tacrolimus instead of cyclosporine [33,41-43,45,46], also had a good prognosis, except for two cases [45,46] and one out of the three reported cases in the Koguchi-Yoshioka H et al study [42] (Level of evidence 3).

In summary, from the analysis of the reported cases, 21 patients (40%) died, and 32 (60%) improved after immunosuppressive therapy. Most cases received combination therapy with glucocorticoids (either oral prednisone or prednisolone or pulsed methylprednisolone), cyclophosphamide and/or a calcineurin antagonist (cyclosporine or tacrolimus). [...]

Two more published cases that included from the onset mycophenolate added to the combination therapy of glucocorticoid and calcineurin antagonists were identified. One is the case number 9 from Hoa et al [17] who presented a good outcome after being treated with mycophenolate, tacrolimus and glucocorticoids, and the other one (case 9) with RPILD reported

by Takada et al. [44] developed a progressive course and died in spite of triple therapy with glucocorticoid, mycophenolate and cyclosporine (Level of evidence 3).

The expert group, therefore, considers that there is not enough information for a triple therapy recommendation including mycophenolate plus glucocorticoids and calcineurin antagonists from the disease onset. Lastly, other studies providing indirect information have been identified. They included patients diagnosed with DM and negative for or with unknown anti-MDA5 antibodies status, who developed a RPILD. Combination therapy (glucocorticoid and calcineurin antagonists from the onset) effectively reduced mortality in comparison with historical controls treated only with glucocorticoids, mainly in those patients with acute ILD (6.7% vs. 28.6%,  $p=0.043$ ) and (31% vs. 68%,  $p=0.049$ ) [16,19]. Moreover, those DM patients with acute or subacute ILD who received triple therapy with glucocorticoids, cyclophosphamide and cyclosporine, had a survival of 50% [40,44].

Improvement of pulmonary function parameters, creatine-kinase and manual muscle test (MMT) score and a reduction in glucocorticoid requirement with an increase in disease-free survival (HR: 0.25; CI 95% 0.010-0.66,  $p=0.005$ ) [34,35] was observed when tacrolimus was added to the standard immunosuppressive therapy (prednisolone and/or cyclophosphamide and/or cyclosporine). (Level of evidence 3).

Considering these results, the expert group stated that the first therapeutic option in anti-MDA5 positive patients with RPILD is a combination therapy including glucocorticoids plus the administration of a calcineurin antagonist, or alternatively a triple therapy with glucocorticoids, calcineurin antagonists and pulses of intravenous cyclophosphamide. If cyclophosphamide is not feasible, the administration of mycophenolate may be a good option. Otherwise, although studies performed in myositis patients with RPILD, negative for or with unknown anti-MDA5 antibodies, suggest that adding tacrolimus to other immunosuppressive drugs (glucocorticoids and/or cyclophosphamide and/or cyclosporine) may improve the outcome of these patients, the evidence is so scarce that it does not allow to establish a preference for tacrolimus over cyclosporine. Although cyclosporine A has been the most commonly used calcineurin antagonist in patients with RPILD and positive anti-MDA5 antibodies, and the benefits of adding tacrolimus to other immunosuppressive drugs have not been specifically evaluated, the expert group considered that the choice of tacrolimus or cyclosporine will depend on the safety profile and the patient clinical background.

Recommendation 3: When calcineurin antagonists are not feasible, consider combination therapy with glucocorticoids and other immunosuppressive drugs such as cyclophosphamide and/or mycophenolate mofetil, or adding rituximab to any one of the previous schedules (Recommendation grade 3).

Recommendation 3a: The choice of one of these drugs will depend on the individual characteristics of the patient and the clinician experience (Recommendation grade ✓).

Double therapy with glucocorticoid and cyclophosphamide was used in several retrospective studies and case reports. Two retrospective studies previously mentioned in recommendation 216, 19 describe 19 cases (8 and 11 patients, respectively) treated with a double therapy combining glucocorticoid and cyclophosphamide or a calcineurin antagonist, 14 patients of whom survived (6 and 8, respectively). The number of patients treated with the combination including cyclophosphamide is not specified. Besides, the case reported by Goussot [32] received this double therapy and also survived (Level of evidence 3).

The evidence about the efficacy and safety of mycophenolate in the treatment of RPILD associated with anti-MDA5 is scarce and indirect, based on 12 patients from case series and

reports [47-50,52]. Mycophenolate was combined with other immunosuppressants resulting in three patients who died and nine with clinical improvement. Six out of nine patients who improved did not receive calcineurin antagonists as part of the therapeutic strategy. Two of the three patients who died received sequential treatment with several immunosuppressants, which did not include calcineurin antagonists [48,49] (Level of evidence 3).

In assessing these results, the expert panel considered that when calcineurin antagonists are not feasible, either double therapy with glucocorticoid and cyclophosphamide or mycophenolate or triple therapy with the three of them with or without intravenous immunoglobulins might also be a valid therapeutic option. Thirteen patients treated with rituximab due to RPILD associated to anti-MDA5 antibodies have been reported. Six of them did not receive calcineurin antagonists as part of the combined therapy with cyclophosphamide with or without mycophenolate [17,47-49,53]. Of these, four patients died [17,48,49] and only two improved [47,53] (Level of evidence 3).

According to these data, the expert panel considers that adding rituximab to the combination of glucocorticoid and cyclophosphamide must be taken with caution.

### Therapy for the refractory patient

Recommendation 4: In patients with DM-associated rapidly progressive interstitial lung disease anti-MDA5 (+) who do not respond to combination therapy with glucocorticoids plus immunosuppressive drugs, clinicians have to consider the following alternatives: Adding one of these immunosuppressive drugs (cyclophosphamide, mycophenolate mofetil, rituximab, basiliximab or tofacitinib) to the current therapy (Recommendation grade D)

- Change one immunosuppressant for another (Recommendation grade ✓).

Although definition of a refractory patient can differ from one study to another, it is generally accepted as a lack of response after administration of the classic therapeutic schedule following recommendations 2 and 3. Some studies have defined treatment failure in these patients when they fulfill the following conditions at least 1 week after the institution of triple therapy: deteriorating respiratory symptoms; increasing alveolo-arterial O<sub>2</sub> tension difference (AaDO<sub>2</sub>); newly-emerging or expanding GGO/consolidation on chest imaging; increasing ferritin levels, and the personal impression of clinical worsening of the patient under triple therapy by the attending physicians [54]. Evidence-based analysis identified several drugs used as rescue therapy in refractory patients with anti-MDA5 positive DM-associated RPILD. Rituximab has been added to the standard immunosuppressive therapy (recommendations 1 and 2) in patients with RPILD impairment [17,48,49,53,55-59]. Eight out of 13 reported patients died, even though rituximab had been added [17,48,49,55,59], and 5 improved [17,53,56,57], although in a single case relapse did not involve the lung [47] (Level of evidence 3).

As previously reported, recommendations 2 and 3 gather the available evidence (case reports) on the use of mycophenolate in combination with other immunosuppressive drugs. Only a single patient refractory to the initial triple therapy that finally improved after adding mycophenolate has been identified [50] (Level of evidence 3).

A single study highlighted the efficacy of basiliximab (an anti-CD25/sIL-2R monoclonal antibody) [60]. It included 4 patients who were refractory to immunosuppressive therapy including prednisone, cyclosporine, and intravenous immunoglobulin. Basiliximab showed efficacy in 3 of the 4 patients [60] (Level of evidence 3)

Another option in the case of failure to the conventional triple therapy is to replace one immunosuppressant for another. Nevertheless, in the case of calcineurin antagonists, Yoshida et al [46] described the case of a patient refractory to triple immunosuppressive therapy who died despite switching cyclosporine by tacrolimus (Level of evidence 3).

Finally, two studies have found a good response adding the Janus kinase inhibitor tofacitinib to conventional triple therapy in six refractory cases. Kurasawa et al. [54] reported a survival rate of 60% in tofacitinib-treated patients (three out of five) compared to none out of six historical controls with similar poor-prognostic factors. However, 80% of tofacitinib-treated patients presented varicella-zoster virus reactivation and 100% developed cytomegalovirus infection. Kato et al. [61] reported a case of refractory ILD with pneumomediastinum responsive to tofacitinib add-on therapy (Level of evidence 3).

Considering these results, the expert group suggests that in refractory cases to standard triple immunosuppressive therapy (recommendations 2 and 3), adding to a new immunosuppressant or switching one for another may be considered valid therapeutic alternatives.

Recommendation 7: Lung transplantation should be considered as a therapeutic option in patients with refractory RPILD associated with anti-MDA5. Early referral for transplant eligibility assessment is recommended at the time of ILD diagnosis (Recommendation grade ✓).

In patients with interstitial lung disease associated with connective tissue disease (CTD), lung transplantation is contraindicated at many centers because of the impact of pre-existing conditions on post-transplant outcomes. Potential contributors to poor outcomes include gastroesophageal reflux (thought to cause bronchiolitis obliterans syndrome), renal disease (as it complicates management of immunosuppressive and antimicrobial agents commonly used after transplantation), and extra-pulmonary disease such as myositis (which complicates management of immunosuppression and rehabilitation after transplantation and the risk of malignancy association). In fact, less than 1% of all lung transplants worldwide between 1995 and 2015 were given to patients with CTD associated with lung disease [75]. However, recent studies suggest that post-transplant outcomes in these patients do not differ significantly from those in patients with non-CTD [76-78] which supports CTD patients to be considered as part of lung transplant candidates [79]. Data on lung transplantation in anti-MDA5 positive DM associated RPILD are scarce and limited to case series and reports. Selva-O'Callaghan et al. [80] reported two cases of unsuccessful lung transplantation in patients with DM-associated RPILD complicated with pneumomediastinum, subcutaneous emphysema and acute alveolar injury. Several years later, stored serum samples of these patients, which were obtained at the beginning of the disease, were analyzed. They turned out to be positive for anti-MDA 5 antibodies (author personal communication). On the other hand, Shoji et al. [81] reported a case of bilateral living-donor lobar lung transplantation with uneventful postoperative course, who also was able to perform daily activities without oxygen seven months after surgery. Besides, a patient reported by Leclair et al. [72], who underwent bilateral lung transplantation after prolonged VV-ECMO, was able to resume his normal life with a survival period to date of twelve years in remission. More recently, a patient reported by Deitchman et al. [73] and three out of eight anti-MDA5 positive RPILD refractory patients reported by Huang et al. [74] survived after lung transplant being previously supported by VV-ECMO. (Level of evidence 3).

Therefore, the expert panel strongly recommends referring soon patients with ILD associated with anti-MDA5 antibodies to centers with experience in the evaluation and management of lung transplantation in CTD.

## Other treatment options

Recommendation 8: Azathioprine, methotrexate and leflunomide are not recommended as an induction therapy in RPILD associated with anti-MDA5 antibodies (Recommendation grade ✓).

The evidence about the efficacy and safety of azathioprine in RPILD associated with anti-MDA5 is scarce with uneven results in the only five reported cases. With respect to this, two patients received azathioprine as part of sequential therapy with non-calcieneurin antagonists immunosuppressants (cyclophosphamide, mycophenolate and rituximab) but they did not survive [48,49]. However, case 5 of the Hoa series [17] who developed pleural effusion, improved after adding azathioprine to glucocorticoid and tacrolimus double therapy. Finally, azathioprine monotherapy plus glucocorticoid resulted in ILD improvement in one case [82] and fatal outcome in another [83] (Level of evidence 3).

Information about the use of methotrexate in anti-MDA5-associated ILD has only been retrieved from seven patients with the non-RP form. In all of them, methotrexate was used as part of the combined treatment with other immunosuppressants (mycophenolate, hydroxychloroquine, azathioprine, or rituximab). All patients presented a good clinical course without progression of the pulmonary involvement [8,84]. Both, the scarce number of patients and the association with other immunosuppressants make difficult to evaluate the real effect of methotrexate in the observed outcome (Level of evidence 3).

Leflunomide has only been evaluated in seven patients with anti-MDA5-associated RPILD [35]. It was used in combination with Chinese herbs and other immunosuppressants, including glucocorticoid, cyclophosphamide, calcineurin antagonists, mycophenolate and intravenous immunoglobulins, thus being very difficult to evaluate, in this context, the role of this drug in the fatal outcome of 6 out of the 7 patients (85%) (Level of evidence 3).

Considering the results of all these studies and the scarce clinical experience, the elaborating group considered that azathioprine, methotrexate and leflunomide should not be recommended in the management of RPILD, particularly as an induction therapy.

Recommendation 9: Infliximab is not recommended in anti-MDA-5 associated RPILD treatment (Recommendation grade ✓).

Regarding the use of infliximab in inflammatory myopathy-associated RPILD, only a retrospective case series of fourteen non-MDA5 treated patients in combination with conventional immunosuppressant therapy has been identified [9]. Ten of them had the amyopathic clinical form. All the fourteen patients were initially treated with methylprednisolone combined with cyclophosphamide in seven, mycophenolate in one, tacrolimus in three, cyclosporine in one, methotrexate in another one and immunoglobulins in five. Also, all of them received infliximab at a dose of 5 mg/kg/i.v. at week 0, 2, 6 and then every eight weeks. The ten patients (71%) treated in the early phase did have a favorable response while the other four (29%) who received infliximab after the respiratory failure, died (Level of evidence 3).

Despite this data, the expert panel has considered the clinical evidence showing that anti-TNF agents may cause serious ILD and, therefore, cannot recommend infliximab use in the therapeutic management of these ILD's patients.

Recommendation 10: Although pirfenidone has been added to conventional immunosuppressant treatment in DM-associated subacute interstitial pneumonia with

pulmonary fibrosis, the expert panel may not recommend its use in patients with RPILD associated to anti-MDA5 antibodies (Recommendation grade ✓).

Data on the use of antifibrotic agents comes from a prospective study [52] that included 30 patients with CADM-associated RPILD treated with pirfenidone in addition to conventional immunosuppressive treatment (glucocorticoids, cyclosporine and mycophenolate) compared with a historical cohort of 27 patients treated with conventional therapy. Twenty-two of 30 patients from the pirfenidonetreated group were anti-MDA5 positive versus 4 of 27 patients of the control group. Overall, mortality in the pirfenidone-treated group was lower although did not reach statistical significance compared with the control group (36.7% vs. 51.9%,  $p=0.223$ ). An analysis of the subgroup of patients with acute ILD (<3month) ( $n=30$ ) disclosed identical mortality for case and control groups (50% vs. 50%, respectively;  $p=0.386$ ). However, in patients with subacute ILD (3 to 6 month) ( $n=19$ ), the mortality in pirfenidone-treated patients was lower than that of the control group (90% vs. 44%,  $p=0.045$ ). A subgroup analysis describing only anti-MDA-5 patients was not performed. No serious adverse events were described (Level of evidence 3).

Zusammenfassung Therapieempfehlungen:

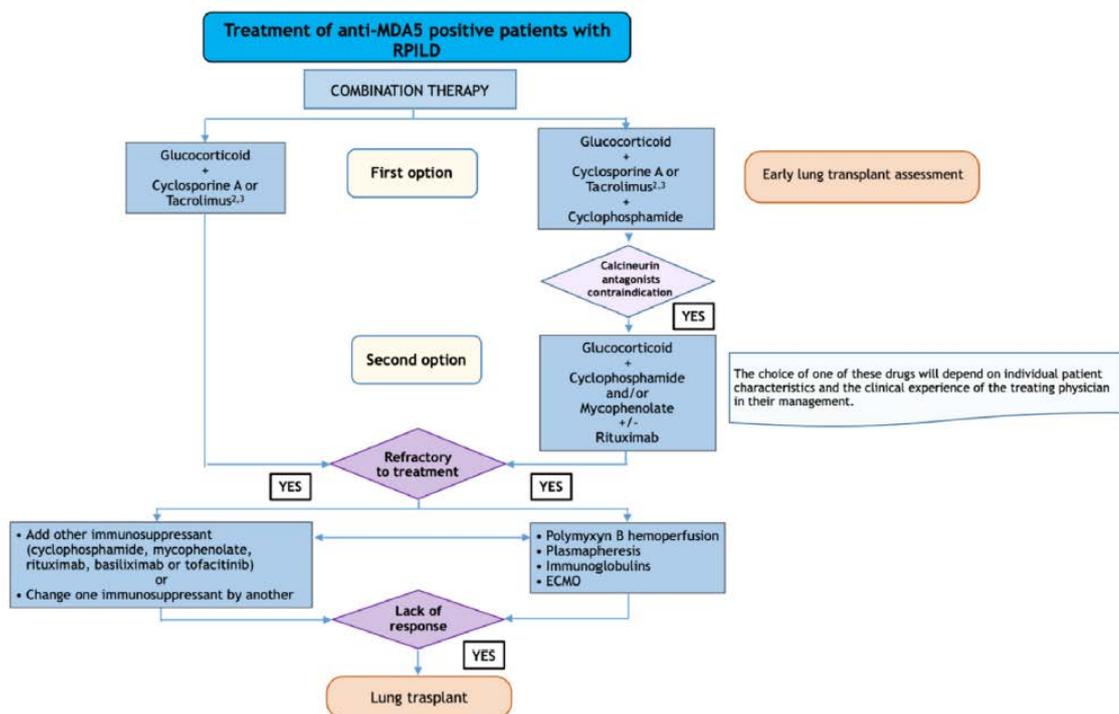


Fig. 2. Treatment of RPILD in patients with anti MDA5 antibodies.

Referenzen aus Leitlinien  
Siehe Anhang 1

**Price E et al., 2017 [3].**

*British Society for rheumatology*

The British Society for Rheumatology guideline for the management of adults with primary Sjögren´s Syndrome

**Zielsetzung/Fragestellung**

This document aims to provide a pragmatic, practical guideline for the management of adults with pSS (Primary Sjogren’s Syndrome).

**Methodik**

Grundlage der Leitlinie

- Gremium unterschiedlicher medizinischer Disziplinen
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: Any conflicts of interest among members of the working party were fully declared.
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: Identified papers were reviewed, categorized and the level of evidence graded according to international criteria from Ia through to IV and A through to B
- Formale Konsensusprozesse und internes Begutachtungsverfahren dargelegt: The wording and content of the recommendations were subjected to a formal Delphi process using online surveys to determine the eventual strength of agreement (SOA) for each recommendation
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Unklar, ob regelmäßige Überprüfung der Aktualität vorgenommen wird

Recherche/Suchzeitraum:

- all relevant evidence in the Cochrane Library, MEDLINE (Ovid and PubMed) and EMBASE from 1990 to current (February 2015 and updated September 2015).
- Additional references were added through regular updates to the draft recommendations up to January 2016. Non-English language papers were excluded unless a translation was published.

LoE, GoR

<b>Level of evidence</b>	
Ia	From meta-analysis of RCTs
Ib	From at least one RCT
IIa	From at least one controlled study without randomization
IIb	From at least one type of quasi-experimental study
III	From descriptive studies such as comparative studies, correlation studies of case-control studies
IV	From expert committee reports or opinions and/or clinical experience of respected authorities
<b>Determination of recommendation strength</b>	
A	Category 1 evidence

B	Category 2 evidence or extrapolated recommendations from category 1 evidence
C	Category 3 evidence or extrapolated recommendations from category 1 or 2 evidence
D	Category 4 evidence or extrapolated recommendations from category 2 or 3 evidence

#### Sonstige methodische Hinweise

- Auswahl und Zusammensetzung der Leitlinien-Gruppe nicht beschrieben
- Keine Beteiligung Betroffener
- Kein externes Begutachtungsverfahren
- Formale Qualitätsbewertung der Evidenz ist nicht beschrieben.
- Unklar, ob regelmäßige Überprüfung der Aktualität vorgenommen wird

#### **Unterüberschrift**

##### Empfehlung 1:

Systemic pulmonary manifestations of Sjogren's include ILD and cysts. Usual interstitial pneumonitis and non-specific interstitial pneumonitis are the most commonly reported. In general systemic steroids are recommended as first line treatment, then subsequently various immunosuppressives, including CYC and AZA, rituximab and anti-malarials depending on steroid responsiveness [127-129].

Empfehlung 2: AZA is not routinely recommended for management of uncomplicated Sjogren's but may be considered in patients with systemic complications, for example, lung disease, myelopathy and cytopaenias. Level of evidence III/C; SOA 9.09 (100%).

AZA (azathioprine) has been reported as helpful in case reports for systemic complications such as lung disease [150], myelopathy [151] and cytopaenias [152], but a double blind placebo controlled trial in a small cohort of patients with uncomplicated disease suggested that it did not have a routine role in treatment and was associated with a high frequency of side effects [153]. There is, however, some evidence for efficacy of AZA in both usual interstitial pneumonitis and non-specific interstitial pneumonitis, the most commonly reported forms of ILD in Sjogren's [128, 129, 154, 155]. Discontinuation rates of AZA due to non-respiratory side effects may be higher than for mycophenolate although efficacy is similar in patients with ILD [156].

Empfehlung 3: The use of mycophenolate may be considered in patients with systemic complications such as cytopaenias or lung disease. Level of evidence III/C; SOA 9.1 (100%).

A single centre, open-label pilot trial of mycophenolate in 11 patients reported subjective improvement of ocular dryness and reduction in artificial tear use, but objective evidence of significant glandular improvement in only two patients with short disease duration. There was significant reduction in hypergammaglobulinaemia and RF levels and increase in complements and white cell levels [161]. A case report [162] documents successful treatment of refractory agranulocytosis with mycophenolate in a patient with primary Sjogren's. There is emerging evidence supporting the use of mycophenolate in patients with CTD related ILD including SS [163, 164]. Mycophenolate has been shown to stabilize scleroderma associated ILD in a randomized controlled trial [165]. There are to date no similarly robust clinical trials supporting

mycophenolate in Sjögren's associated ILD, but there are anecdotal reports and small case series suggesting benefit [166, 167].

Referenzen aus Leitlinien

- 127 Reina D, Roig Vilaseca D, Torrente-Segarra V et al. Sjogren's syndrome-associated interstitial lung disease: A multicenter study. *Reumatol Clin* 2016;12:201\_5.
- 128 Enomoto Y, Takemura T, Hagiwara E et al. Prognostic factors in interstitial lung disease associated with primary Sjogren's syndrome: a retrospective analysis of 33 pathologically-proven cases. *PLoS One* 2013;8:e73774.
- 129 Roca F, Dominique S, Schmidt J et al. Interstitial lung disease in primary Sjogren's syndrome. *Autoimmun Rev* 2017;16:48\_54.
- 150 Naniwa T, Takeda Y. Long-term remission of pulmonary veno-occlusive disease associated with primary Sjogren's syndrome following immunosuppressive therapy. *Mod Rheumatol* 2011;21:637\_40.
- 151 Hawley RJ, Hendricks WT. Treatment of Sjogren syndrome myelopathy with azathioprine and steroids. *Arch Neurol* 2002;59:875.
- 152 Schattner A, Shtalrid M, Berrebi A. Autoimmune hemolytic anemia preceding Sjogren's syndrome. *J Rheumatol* 1983;10:482\_4.
- 153 Price EJ, Rigby SP, Clancy U, Venables PJ. A double blind placebo controlled trial of azathioprine in the treatment of primary Sjogren's syndrome. *J Rheumatol* 1998;25:896\_9.
- 154 Enomoto Y, Takemura T, Hagiwara E et al. Features of usual interstitial pneumonia in patients with primary Sjogren's syndrome compared with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Invest* 2014;52:227\_35.
- 155 Roca F, Dominique S, Schmidt J et al. Interstitial lung disease in primary Sjogren's syndrome. *Autoimmun Rev* 2017;16:48\_54.
- 156 Oldham JM, Lee C, Valenzi E et al. Azathioprine response in patients with fibrotic connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Respir Med* 2016;121:117\_22.
- 161 Willeke P, Schluter B, Becker H et al. Mycophenolate sodium treatment in patients with primary Sjogren syndrome: a pilot trial. *Arthritis Res Therapy* 2007;9:R115.
- 162 Fialho SC, Bergamaschi S, Neves FS et al. Mycophenolate mofetil in primary Sjogren's syndrome: a treatment option for agranulocytosis. *Revista Brasileira de Reumatologia* 2012;52:297\_9.
- 163 Swigris JJ, Olson AL, Fischer A et al. Mycophenolate mofetil is safe, well tolerated, and preserves lung function in patients with connective tissue disease-related interstitial lung disease. *Chest* 2006;130:30\_6.
- 164 Saketkoo LA, Espinoza LR. Experience of mycophenolate mofetil in 10 patients with autoimmune-related interstitial lung disease demonstrates promising effects. *Am J Med Sci* 2009;337:329\_35.
- 165 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.
- 166 Wallace B, Vummidi D, Khanna D. Management of connective tissue diseases associated interstitial lung disease: a review of the published literature. *Curr Opin Rheumatol* 2016;28:236\_45.
- 167 Paola C, Giuliana F, Giovanni O, Cristian C, Domenico B. Dramatic improvement of anti-SS-A/Ro-associated interstitial lung disease after immunosuppressive treatment. *Rheumatol Int* 2016;36:1015\_21.

## 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 6 of 12, June 2020)  
am 26.06.2020

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Lung Diseases, Interstitial] explode all trees
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* NEAR/3 pulmon*):ti,ab,kw
10	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9
11	MeSH descriptor: [Scleroderma, Systemic] explode all trees
12	(systemic NEXT (scleroderma* OR scleros*)):ti,ab,kw
13	MeSH descriptor: [Dermatomyositis] explode all trees
14	(dermatomyosit* OR polymyosit*):ti,ab,kw
15	MeSH descriptor: [Arthritis, Rheumatoid] explode all trees
16	(rheumatoid NEAR/3 arthrit*):ti,ab,kw
17	MeSH descriptor: [Lupus Erythematosus, Systemic] explode all trees
18	(lupus NEAR/3 erythematosus):ti,ab,kw
19	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18
20	(lung OR pulmon* OR pneumon*):ti,ab,kw
21	#19 AND #20
22	#10 OR #21
23	#22 with Cochrane Library publication date from June 2015 to present, in Cochrane Reviews

### Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 26.06.2020

#	Suchfrage
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] AND disease*[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] AND pulmon*[tiab]
10	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9
11	(#10) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence)))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp] OR (((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab])))) OR (((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])))) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))
12	((#11) AND ("2015/06/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
13	(#12) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

### Leitlinien in Medline (PubMed) am 26.06.2020

#	Suchfrage
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] AND disease*[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] AND pulmon*[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 erythematosus[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*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
24	(#23) AND ("2015/06/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
25	(#24) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

## Referenzen

1. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Verordnung von Heilmitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Heilmittel-Richtlinie/HeilM-RL) in der Fassung vom 19. Mai 2011; veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 96 (S. 2247) vom 30. Juni 2011; in Kraft getreten am 1. Juli 2011; zuletzt geändert am 20. Februar 2020; veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 20.05.2020 B2; in Kraft getreten am 1. Juli 2020 [online]. 01.07.2020. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 13.07.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2200/HeilM-RL\\_2020-02-20\\_iK-2020-07-01.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2200/HeilM-RL_2020-02-20_iK-2020-07-01.pdf).
2. **Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, Becker M, Kulak A, Allanore Y, et al.** Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2017;76(8):1327-1339.
3. **Price EJ, Rauz S, Tappuni AR, Sutcliffe N, Hackett KL, Barone F, et al.** The British Society for Rheumatology guideline for the management of adults with primary Sjogren's Syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2017;56(10):e24-e48.
4. **Romero-Bueno F, Diaz Del Campo P, Trallero-Araguas E, Ruiz-Rodriguez JC, Castellvi I, Rodriguez-Nieto MJ, et al.** Recommendations for the treatment of anti-melanoma differentiation-associated gene 5-positive dermatomyositis-associated rapidly progressive interstitial lung disease. *Semin Arthritis Rheum* 2020;50(4):776-790.



## Anhang

### Abbildung 1: Referenzen aus Romero-Bueno F et al. [4]...

#### References

- [1] Selva-O'Callaghan A, Hjal-Fernandez I, Trallero-Araguas E, Milisenda JC, Grau-Junyent JM, Mammen AL. Classification and management of adult inflammatory myopathies. *Lancet Neurol* 2018;17(9):816–28.
- [2] Sato S, Hirakata M, Kuwana M, Suwa A, Inada S, Mimori T, et al. Autoantibodies to a 140-kd polypeptide, CADM-140, in Japanese patients with clinically amyopathic dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2005;52(5):1571–6.
- [3] Chen Z, Hu W, Wang Y, Guo Z, Sun L, Kuwana M. Distinct profiles of myositis-specific autoantibodies in Chinese and Japanese patients with polymyositis/dermatomyositis. *Clin Rheumatol* 2015;34(9):1627–31.
- [4] Koga T, Fujikawa K, Horai Y, Okada A, Kawashiri SY, Iwamoto N, et al. The diagnostic utility of anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody testing for predicting the prognosis of Japanese patients with DM. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51(7):1278–84.
- [5] Moghadam-Kia S, Oddis CV, Sato S, Kuwana M, Aggarwal R. Anti-melanoma differentiation-associated gene 5 is associated with rapidly progressive lung disease and poor survival in US patients with amyopathic and myopathic dermatomyositis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016;68(5):689–94.
- [6] Labrador-Horrillo M, Martínez MA, Selva-O'Callaghan A. Anti-MDA5 antibodies in a large Mediterranean population of adults with dermatomyositis. 2014;2014:290797.
- [7] Moghadam-Kia S, Oddis CV, Sato S, Kuwana M, Aggarwal R. Antimelanoma differentiation-associated gene 5 antibody: expanding the clinical spectrum in north american patients with dermatomyositis. *J Rheumatol* 2017;44(3):319–25.
- [8] Hall JC, Casciola-Rosen L, Samedy LA, Werner J, Owoyemi K, Danoff SK, et al. Anti-melanoma differentiation-associated protein 5-associated dermatomyositis: expanding the clinical spectrum. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013;65(8):1307–15.
- [9] Chen Z, Cao M, Plana MN, Liang J, Cai H, Kuwana M, et al. Utility of anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody measurement in identifying patients with dermatomyositis and a high risk for developing rapidly progressive interstitial lung disease: a review of the literature and a meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013;65(8):1316–24.
- [10] Nakashima R, Hosono Y, Mimori T. Clinical significance and new detection system of autoantibodies in myositis with interstitial lung disease. *Lupus* 2016;25(8):925–33.
- [11] Sato S, Masui K, Nishina N, Kawaguchi Y, Kawakami A, Tamura M, et al. Initial predictors of poor survival in myositis-associated interstitial lung disease: a multicenter cohort of 497 patients. *Rheumatology (Oxford)* 2018;57(7):1212–21.
- [12] Vuillard C, Pineton de Chambrun M, de Prost N, Guerin C, Schmidt M, Dargent A, et al. Clinical features and outcome of patients with acute respiratory failure revealing anti-synthetase or anti-MDA-5 dermatomyositis: a French multicenter retrospective study. *Ann Intensive Care* 2018;8(1):87.
- [13] Grupo de trabajo sobre GPC. Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Manual Metodológico. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud-IACS; 2007. Guías de Práctica Clínica en el SNS: IACS N° 2006/01.
- [14] López de Argumedo M RE, Gutiérrez A, Bayón JC. Actualización del Sistema de Trabajo Compartido para Revisiones Sistemáticas de la Evidencia Científica y Lectura Crítica (Plataforma FLC 3.0). Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2017. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: OSTEBA.
- [15] Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183(6):788–824.
- [16] Gono T, Sato S, Kawaguchi Y, Kuwana M, Hanaoka M, Katsumata Y, et al. Anti-MDA5 antibody, ferritin and IL-18 are useful for the evaluation of response to treatment in interstitial lung disease with anti-MDA5 antibody-positive dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51(9):1563–70.
- [17] Hoa S, Troyanov Y, Fritzer MJ, Targoff IN, Chartrand S, Mansour AM, et al. Describing and expanding the clinical phenotype of anti-MDA5-associated rapidly progressive interstitial lung disease: case series of nine Canadian patients and literature review. *Scand J Rheumatol* 2017;1–15.
- [18] Gono T, Kawaguchi Y, Satoh T, Kuwana M, Katsumata Y, Takagi K, et al. Clinical manifestation and prognostic factor in anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody-associated interstitial lung disease as a complication of dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49(9):1713–9.
- [19] Muro Y, Sugiura K, Akiyama M. Limitations of a single-point evaluation of anti-MDA5 antibody, ferritin, and IL-18 in predicting the prognosis of interstitial lung disease with anti-MDA5 antibody-positive dermatomyositis. *Clin Rheumatol* 2013;32(3):395–8.
- [20] Sakamoto S, Okamoto M, Kaieda S, Fujimoto K, Nagata S, Tominaga M, et al. Low positive titer of anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody is not associated with a poor long-term outcome of interstitial lung disease in patients with dermatomyositis. *Respir Invest* 2018;56(6):464–72.
- [21] Gono T, Kawaguchi Y, Ozeki E, Ota Y, Satoh T, Kuwana M, et al. Serum ferritin correlates with activity of anti-MDA5 antibody-associated acute interstitial lung disease as a complication of dermatomyositis. *Mod Rheumatol* 2011;21(2):223–7.
- [22] Matsushita T, Mizumaki K, Kano M, Yagi N, Tennichi M, Takeuchi A, et al. Antimelanoma differentiation-associated protein 5 antibody level is a novel tool for monitoring disease activity in rapidly progressive interstitial lung disease with dermatomyositis. *Br J Dermatol* 2017;176(2):395–402.
- [23] Chen F, Lu X, Shu X, Peng Q, Tian X, Wang G. Predictive value of serum markers for the development of interstitial lung disease in patients with polymyositis and dermatomyositis: a comparative and prospective study. *Intern Med J* 2015;45(6):641–7.
- [24] Fathi M, Barbasso Helmers S, Lundberg IE. KL-6: a serological biomarker for interstitial lung disease in patients with polymyositis and dermatomyositis. *J Intern Med* 2012;271(6):589–97.
- [25] Nishioka A, Tsunoda S, Abe T, Yoshikawa T, Takata M, Kitano M, et al. Serum neopterin as well as ferritin, soluble interleukin-2 receptor, KL-6 and anti-MDA5 antibody titer provide markers of the response to therapy in patients with interstitial lung disease complicating anti-MDA5 antibody-positive dermatomyositis. *Mod Rheumatol* 2019;29(5):814–20.
- [26] Osawa T, Morimoto K, Sasaki Y, Matsuda S, Yamana K, Yano R, et al. The serum ferritin level is associated with the treatment responsiveness for rapidly progressive interstitial lung disease with amyopathic dermatomyositis, irrespective of the anti-MDA5 antibody level. *Internal Medicine* 2018;57(3):387–91.
- [27] Sato S, Kuwana M, Fujita T, Suzuki Y. Anti-CADM-140/MDA5 autoantibody titer correlates with disease activity and predicts disease outcome in patients with dermatomyositis and rapidly progressive interstitial lung disease. *Mod Rheumatol* 2013;23(3):496–502.
- [28] Sato S, Kuwana M, Fujita T, Suzuki Y. Amyopathic dermatomyositis developing rapidly progressive interstitial lung disease with elevation of anti-CADM-140/MDA5 autoantibodies. *Mod Rheumatol* 2012;22(4):625–9.
- [29] Charbit L, Bursztejn AC, Mohamed S, Kaminsky P, Lerondeau B, Barbaud A, et al. [Extensive digital necrosis during dermatomyositis associated with MDA-5 antibodies]. *Ann Dermatol Venerol* 2016;143(8-9):537–42.
- [30] Fujimoto N, Honda S, Wakabayashi M, Hamaguchi Y, Fujimoto M, Tanaka T. Anti-MDA-5 antibody-positive bullous dermatomyositis with palmar papules complicating rapidly progressive interstitial lung disease. *Mod Rheumatol* 2016;26(4):614–6.
- [31] González-Moreno J, Raya-Cruz M, Losada-Lopez I, Cacheda AP, Oliver C, Colom B. Rapidly progressive interstitial lung disease due to anti-MDA5 antibodies without skin involvement: a case report and literature review. *Rheumatology International* 2018;1–4.
- [32] Goussot R, Theulin A, Goetz J, Sibilia J, Gottenberg JE, Meyer A. An arthrodermato-pulmonary syndrome associated with anti-MDA5 antibodies. *Joint Bone Spine* 2014;81(3):266.
- [33] Horai Y, Isomoto E, Koga T, Okada A, Kawashiri SY, Tamai M, et al. Early diagnosis and treatment for remission of clinically amyopathic dermatomyositis complicated by rapid progress interstitial lung disease: a report of two cases. *Mod Rheumatol* 2013;23(1):190–4.
- [34] Ikeda S, Arita M, Morita M, Ikee S, Ito A, Tokioka F, et al. Interstitial lung disease in clinically amyopathic dermatomyositis with and without anti-MDA-5 antibody: to lump or split? *BMC Pulm Med* 2015;15:159.
- [35] Ma X, Chen Z, Hu W, Guo Z, Wang Y, Kuwana M, et al. Clinical and serological features of patients with dermatomyositis complicated by spontaneous pneumothorax. *Clin Rheumatol* 2016;35(2):489–93.
- [36] Morita Y, Kuwagata S, Kato N, Tsujimura Y, Mizutani H, Suehiro M, et al. 18F-FDG PET/CT useful for the early detection of rapidly progressive fatal interstitial lung disease in dermatomyositis. *Intern Med* 2012;51(12):1613–8.
- [37] Nara M, Komatsuda A, Omokawa A, Togashi M, Okuyama S, Sawada K, et al. Serum interleukin 6 levels as a useful prognostic predictor of clinically amyopathic dermatomyositis with rapidly progressive interstitial lung disease. *Mod Rheumatol* 2014;24(4):633–6.
- [38] Parronchi P, Radice A, Palterer B, Liotta F, Scaletti C. MDA5-positive dermatomyositis: an uncommon entity in Europe with variable clinical presentations. *Clin Mol Allergy* 2015;13(1).
- [39] Tanizawa K, Handa T, Nakashima R, Kubo T, Hosono Y, Watanabe K, et al. HRCT features of interstitial lung disease in dermatomyositis with anti-CADM-140 antibody. *Respir Med* 2011;105(9):1380–7.
- [40] Hozumi H, Fujisawa T, Nakashima R, Johkoh T, Sumikawa H, Murakami A, et al. Comprehensive assessment of myositis-specific autoantibodies in polymyositis/dermatomyositis-associated interstitial lung disease. *Respir Med* 2016;121:91–9.
- [41] Koga T, Kaieda S, Okamoto M, Masuda K, Fujimoto K, Sakamoto S, et al. Successful treatment of rapidly progressive unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia with anti-melanoma differentiation-associated gene-5 antibody by intensive immunosuppressive therapy. *Intern Med* 2018;57(7):1039–43.
- [42] Koguchi-Yoshioka H, Okiyama N, Iwamoto K, Matsumura Y, Ogawa T, Inoue S, et al. Intravenous immunoglobulin contributes to the control of antimelanoma differentiation-associated protein 5 antibody-associated dermatomyositis with palmar violaceous macules/papules. *Br J Dermatol* 2017;177(5):1442–6.
- [43] Suzuki A, Kondoh Y, Taniguchi H, Tabata K, Kimura T, Kataoka K, et al. Lung histopathological pattern in a survivor with rapidly progressive interstitial lung disease and anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody-positive clinically amyopathic dermatomyositis. *Respir Med Case Rep* 2016;19:5–8.
- [44] Takada T, Aoki A, Asakawa K, Sakagami T, Moriyama H, Narita I, et al. Serum cytokine profiles of patients with interstitial lung disease associated with anti-CADM-140/MDA5 antibody positive amyopathic dermatomyositis. *Respir Med* 2015;109(9):1174–80.
- [45] Yamada K, Asai K, Okamoto A, Watanabe T, Kanazawa H, Ohata M, et al. Correlation between disease activity and serum ferritin in clinically amyopathic dermatomyositis with rapidly progressive interstitial lung disease: a case report. *Rheumatol Int* 2018;11(1):34.
- [46] Yoshida N, Kaieda S, Tomozoe K, Tajiri M, Wakasugi D, Okamoto M, et al. An autopsy case of anti-melanoma differentiation-associated gene-5 antibody-positive clinical amyopathic dermatomyositis complicated by rapidly progressive interstitial lung disease. *Intern Med* 2016;55(12):1653–9.
- [47] Clout A, Laffitte E, Prins C, Chizzolini C. Response of mucocutaneous lesions to rituximab in a case of melanoma differentiation antigen 5-related dermatomyositis. *Dermatology* 2012;225(4):376–80.



- [48] Gil B, Merav I, Pnina L, Chagai G. Diagnosis and treatment of clinically amyopathic dermatomyositis (CADM): a case series and literature review. *Clin Rheumatol* 2016;35(8):2125–30.
- [49] Girard C, Vincent T, Bessis D. [Dermatomyositis and acute interstitial lung disease associated with MDA-5 antibodies: an atypical case]. *Ann Dermatol Venerol* 2013;140(10):628–34.
- [50] Hayashi M, Aoki A, Asakawa K, Sakagami T, Kikuchi T, Takada T. Cytokine profiles of amyopathic dermatomyositis with interstitial lung diseases treated with mycophenolate. 2017;5(4):e00235.
- [51] Li T, Guo L, Chen Z, Gu L, Sun F, Tan X, et al. Pirfenidone in patients with rapidly progressive interstitial lung disease associated with clinically amyopathic dermatomyositis. *Sci Rep* 2016;6:33226.
- [52] Lee LW, Narang NS, Postolova A, Seminara N, Kantor MA. Anti-MDA5-positive dermatomyositis presenting as fever of unknown origin. *J Gen Intern Med* 2016;31(12):1530–6.
- [53] Sharma A, Hudson M, Watters K, Billick R, Fallavolita S, Netchiporouk E. Rapidly progressive melanoma differentiation-associated protein 5-positive amyopathic dermatomyositis in an HIV-positive patient. *JAAD Case Reports* 2017;3(2):158–61.
- [54] Kurasawa K, Arai S, Namiki Y, Tanaka A, Takamura Y, Owada T, et al. Tofacitinib for refractory interstitial lung diseases in anti-melanoma differentiation-associated 5 gene antibody-positive dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)* 2018;57(12):2114–9.
- [55] Alqatari S, Riddell P, Harney S, Henry M, Murphy G. MDA-5 associated rapidly progressive interstitial lung disease with recurrent Pneumothoraces: a case report. *BMC Pulm Med* 2018;18(1):59.
- [56] Koichi Y, Aya Y, Megumi U, Shunichi K, Masafumi S, Hiroaki M, et al. A case of anti-MDA5-positive rapidly progressive interstitial lung disease in a patient with clinically amyopathic dermatomyositis ameliorated by rituximab, in addition to standard immunosuppressive treatment. *Mod Rheumatol* 2017;27(3):536–40.
- [57] Ogawa Y, Kishida D, Shimojima Y. Effective administration of rituximab in anti-MDA5 antibody-positive dermatomyositis with rapidly progressive interstitial lung disease and refractory cutaneous involvement: a case report and literature review. 2017;2017:5386797.
- [58] Tamai K, Tachikawa R, Otsuka K, Ueda H, Hosono Y, Tomii K. Early pulmonary involvement of anti-CADM-140 autoantibody-positive rapidly progressive interstitial lung disease preceding typical cutaneous symptoms. *Intern Med* 2014;53(21):2515–9.
- [59] Tokunaga K, Hagino N. Dermatomyositis with rapidly progressive interstitial lung disease treated with rituximab: a report of 3 cases in Japan. *Intern Med* 2017;56(11):1399–403.
- [60] Zou J, Li T, Huang X, Chen S, Guo Q, Bao C. Basiliximab may improve the survival rate of rapidly progressive interstitial pneumonia in patients with clinically amyopathic dermatomyositis with anti-MDA5 antibody. *Ann Rheum Dis* 2014;73(8):1591–3.
- [61] Kato M, Ikeda K, Kageyama T, Kasuya T, Kumagai T, Furuya H, et al. Successful treatment for refractory interstitial lung disease and pneumomediastinum with multidisciplinary therapy including tofacitinib in a patient with anti-MDA5 antibody-positive dermatomyositis. *J Clin Rheumatol* 2019.
- [62] Okabayashi H, Ichiyasu H, Hirooka S, Akaïke K, Kojima K, Jodai T, et al. Clinical effects of direct hemoperfusion using a polymyxin B-immobilized fiber column in clinically amyopathic dermatomyositis-associated rapidly progressive interstitial pneumonias. *BMC Pulm Med* 2017;17(1):134.
- [63] Sasaki O, Dohi M, Fau - Harada H, Harada H, Fau - Imamura M, Imamura M, Fau - Tsuchida Y, Tsuchida Y, Fau - Yamaguchi K, Yamaguchi K, Fau - Komai T, et al. A Case of Polymyxin B-Immobilized Fiber Column Treatment for Rapidly Progressive Interstitial Pneumonia Associated with Clinically Amyopathic Dermatomyositis. (1687-9627 (Print)).
- [64] Silveira MG, Selva-O'Callaghan A, Ramos-Terrades N, Arredondo-Agudelo KV, Labrador-Horrillo M, Bravo-Masgoret C. Anti-MDA5 dermatomyositis and progressive interstitial pneumonia. *Qjm* 2016;109(1):49–50.
- [65] Teruya A, Kawamura K, Ichikado K, Sato S, Yasuda Y, Yoshioka M. Successful polymyxin B hemoperfusion treatment associated with serial reduction of serum anti-CADM-140/MDA5 antibody levels in rapidly progressive interstitial lung disease with amyopathic dermatomyositis. *Chest* 2013;144(6):1934–6.
- [66] Furusawa H, Sugiura M, Mitaka C, Inase N. Direct hemoperfusion with polymyxin B-immobilized fibre treatment for acute exacerbation of interstitial pneumonia. *Respirology* 2017;22(7):1357–62.
- [67] Ichiyasu H, Horio Y, Tsumura S, Hiroosako S, Sakamoto Y, Sakata S, et al. Favorable outcome with hemoperfusion of polymyxin B-immobilized fiber column for rapidly progressive interstitial pneumonia associated with clinically amyopathic dermatomyositis: report of three cases. *Mod Rheumatol* 2014;24(2):361–5.
- [68] Ichiyasu H, Horio Y, Masunaga A, Migiyama Y, Sakamoto Y, Jodai T, et al. Efficacy of direct hemoperfusion using polymyxin B-immobilized fiber column (PMX-DHP) in rapidly progressive interstitial pneumonias: results of a historical control study and a review of previous studies. *Ther Adv Respir Dis* 2017;11(7):261–75.
- [69] Endo Y, Koga T, Suzuki T, Hara K, Ishida M, Fujita Y, et al. Successful treatment of plasma exchange for rapidly progressive interstitial lung disease with anti-MDA5 antibody-positive dermatomyositis: A case report. *Medicine (Baltimore)* 2018;97(15):e0436.
- [70] Gorka J, Szczeklik W, Włodarczyk A, Łoboda P, Chmura L, Musiał J. Rapidly progressive interstitial lung fibrosis in a patient with amyopathic dermatomyositis and antiMDA5 antibodies. *Pol Arch Med Wewn* 2015;125(9):685–6.
- [71] Broome M, Palmer K, Schersten H, Frenckner B, Nilsson F. Prolonged extracorporeal membrane oxygenation and circulatory support as bridge to lung transplant. *Ann Thorac Surg* 2008;86(4):1357–60.
- [72] Leclair V, Labirua-Istururu A, Lundberg IE. Successful lung transplantation in a case of rapidly progressive interstitial lung disease associated with anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibodies. *J Rheumatol* 2018;45(4):581–3.
- [73] Deitchman AR, Kalchiem-Dekel O, Todd N, Reed RM. Rapidly progressive interstitial lung disease due to anti-melanoma differentiation associated protein-5 requiring a bilateral lung transplant, and complicated by kennel cough. *Respir Med Case Rep* 2019;28:100886.
- [74] Huang K, Vinik O, Shojania K, Yeung J, Shupak R, Nimmo M, et al. Clinical spectrum and therapeutics in Canadian patients with anti-melanoma differentiation-associated gene 5 (MDA5)-positive dermatomyositis: a case-based review. *Rheumatol Int* 2019;39(11):1971–81.
- [75] Yusen RD, Edwards LB, Dipchand AL, Goldfarb SB, Kucheryavaya AY, Levvey BJ, et al. The registry of the international society for heart and lung transplantation: thirty-third adult lung and heart-lung transplant report-2016; focus theme: primary diagnostic indications for transplant. *J Heart Lung Transplant* 2016;35(10):1170–84.
- [76] Bemstein EJ, Peterson ER, Sell JL, D'Ovidio F, Arcasoy SM, Bathon JM, et al. Survival of adults with systemic sclerosis following lung transplantation: a nation-wide cohort study. *Arthritis Rheumatol* 2015;67(5):1314–22.
- [77] Takagishi T, Ostrowski R, Alex C, Rychlik K, Pelletiere K, Tehrani R. Survival and extrapulmonary course of connective tissue disease after lung transplantation. *J Clin Rheumatol* 2012;18(6):283–9.
- [78] Courtwright AM, El-Chemaly S, Dellaripa PF, Goldberg HJ. Survival and outcomes after lung transplantation for non-scleroderma connective tissue-related interstitial lung disease. *J Heart Lung Transplant* 2017;36(7):763–9.
- [79] Weill D, Benden C, Corris PA, Dark JH, Davis RD, Keshavjee S, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014 – an update from the pulmonary transplantation council of the international society for heart and lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2015;34(1):1–15.
- [80] Selva-O'Callaghan A, Labrador-Horrillo M, Munoz-Gall X, Martinez-Gomez X, Majo-Masferrer J, Solans-Laque R, et al. Polymyositis/dermatomyositis-associated lung disease: analysis of a series of 81 patients. *Lupus* 2005;14(7):534–42.
- [81] Shoji T, Bando T, Fujinaga T, Chen F, Sasano H, Yukawa N, et al. Living-donor lobar lung transplantation for rapidly progressive interstitial pneumonia associated with clinically amyopathic dermatomyositis: report of a case. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2013;61(1):32–4.
- [82] Chaisson NF, Paik J, Orbai AM, Casciola-Rosen L, Fiorentino D, Danoff S, et al. A novel dermato-pulmonary syndrome associated with MDA-5 antibodies: report of 2 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2012;91(4):220–8.
- [83] El Euch M, Bani W, Mahfoudhi M, Jaziri F, Ben Abdelghani K, Turki S, et al. A severe anti MDA-5 antibodies associated amyopathic dermatomyositis. *Tunis Med* 2017;95(6):444–5.
- [84] Chan CWS, Chung HY, Lau CS, Tsang HHL. Spontaneous pneumomediastinum in a dermatomyositis patient with anti-melanoma differentiation-associated gene-5 antibody and interstitial lung disease despite an initial response to immunosuppressant. *Int J Rheum Dis* 2017.
- [85] Chen Z, Wang X, Ye S. Tofacitinib in amyopathic dermatomyositis-associated interstitial lung disease. *N Engl J Med*. 2019;381:291–3.

**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. Verfo 5. Kapitel § 7 Abs. 6**

**2020-B-150-z**

**Kontaktaten**

*Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) federführend: Prof. Dr. Jürgen Behr, Kontakt: Frau Flender [info@dgp.de](mailto:info@dgp.de)*

*Abgestimmt mit: mit Vertretern der Deutschen Dermatologische Gesellschaft, der DGf Rheumatologie, der DGf Immunologie*

**Indikation gemäß Beratungsantrag**

„Behandlung einer interstitiellen Lungenerkrankung bei Erwachsenen mit systemischer Sklerose (SSc-ILD)“

Und

„for the treatment of other chronic fibrosing interstitial lung diseases with a progressive phenotype“ (inoffizielle Übersetzung: „zur Behandlung chronisch fibrosierender interstitieller Lungenerkrankungen bei Erwachsenen mit progressivem Phänotyp“).

**Was ist der Behandlungsstandard unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz bei der Behandlung „einer interstitiellen Lungenerkrankung bei Erwachsenen mit systemischer Sklerose (SSc-ILD)“ und „for the treatment of other chronic fibrosing interstitial lung diseases with a progressive phenotype (inoffizielle Übersetzung: zur Behandlung chronisch fibrosierender interstitieller Lungenerkrankungen bei Erwachsenen mit progressivem Phänotyp“.** „Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

**1. Sklerodermie-assoziierte interstitielle Lungenerkrankung (SSc-ILD)**

Die systemische Sklerose (SSc) ist eine Bindegewebserkrankung (Kollagenose), deren Ätiologie bisher nicht aufgeklärt wurde. Es wird jedoch ein Zusammenspiel aus genetischer Prädisposition und Umweltfaktoren als Ursache vermutet (1). Pathogenetisch beruht die SSc auf (auto)immunologisch-entzündlichen Mechanismen, die neben dem namensgebenden Hautbefall auch Gefäße (Vaskulopathie) und innere Organe erfassen. In einem hohen Prozentsatz (ca. 80 %) entwickeln SSc Patienten auch eine Lungenbeteiligung im Sinne einer interstitiellen Lungenerkrankung (SSc-ILD), die mehrheitlich (ca. 80 %) dem Muster einer nicht-spezifischen interstitiellen Pneumonie (NSIP) entsprechen, seltener treten davon abweichende Muster wie die Usual Interstitial Pneumonie (UIP Muster, „gewöhnliche Lungenfibrose“) oder organisierende Pneumonie (OP) auf (1). Die Lungenbeteiligung bei SSc-ILD ist Prognose-limitierend und stellt die häufigste Todesursache von SSc Patienten dar (2). In Placebo kontrollierten prospektiven Studien konnte gezeigt werden, dass sowohl eine immunmodulatorische Therapie mit Cyclophosphamid (CYC) als auch alternativ mit Mycophenolatmofetil (MMF) das Fortschreiten der Lungenbeteiligung gemessen an der Abnahme der forcierten Vitalkapazität (FVC) in der Lungenfunktion signifikant abmildert bzw. im Verlauf von 24 Monaten sogar zu einer leichten Zunahme der FVC führt (3-5). Diese Studien werden als „proof of concept“ dafür gewertet, dass eine immunmodulatorische (immunsuppressive) Therapie bei Sklerodermiepatienten mit Lungenbeteiligung für diese einen Vorteil darstellt, so dass heute

### Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) federführend: Prof. Dr. Jürgen Behr, Kontakt: Frau Flender [info@dgp.de](mailto:info@dgp.de)

Abgestimmt mit: mit Vertretern der Deutschen Dermatologische Gesellschaft, der DGf Rheumatologie, der DGf Immunologie

### Indikation gemäß Beratungsantrag

„Behandlung einer interstitiellen Lungenerkrankung bei Erwachsenen mit systemischer Sklerose (SSc-ILD)“

Und

„for the treatment of other chronic fibrosing interstitial lung diseases with a progressive phenotype“  
(inoffizielle Übersetzung: „zur Behandlung chronisch fibrosierender interstitieller Lungenerkrankungen bei Erwachsenen mit progressivem Phänotyp“).

verschiedene immunmodulatorische Therapien, oft auch mit Prednisolon und Kombinationen verschiedener Immunsuppressiva eingesetzt werden, wobei ein einheitlicher Behandlungsstandard nicht existiert (6). Keine der genannten Therapien ist allerdings in Deutschland für diese Indikation zugelassen, nur für systemische Glukokortikosteroide (GKS) besteht eine allgemeine Zulassung für eine Alveolitis im Allgemeinen und eine Lungenfibrose im allgemeinen, wobei höhere Dosierungen die Gefahr einer renalen Krise bei Sklerodermiepatienten erhöhen und GKS z.B. bei der idiopathischen Lungenfibrose zur Dauertherapie kontraindiziert sind. Die Indikationsstellung für eine solche immunmodulatorische Therapie, die ja durchaus auch Nebenwirkungen haben kann, orientiert sich an der Schwere der Lungenbeteiligung und der beobachteten Krankheits- und Entzündungsaktivität, wobei die Publikation von Goh et al. eine Orientierung bietet (7).

Nachdem eine zunehmende Fibrose des Lungenparenchyms durch die alleinige immunmodulatorische Therapie nicht verhindert wird, wurde in einer aktuellen Studie das antifibrotisch und anti-inflammatorisch wirkende Medikament Nintedanib, für das eine Zulassung für die Indikation idiopathische Lungenfibrose (IPF) in Deutschland existiert, für die Indikation SSc-ILD getestet (SENSCIS-Studie). In der Placebo kontrollierten, randomisierten, prospektiven Studie wurden SSc-ILD Patienten über ein Jahr behandelt (8). Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit einem Krankheitsverlauf von maximal 7 Jahren und Befall von mindestens 10 % des Lungenparenchyms im HRCT sowie einer FVC > 40 % des Sollwertes und einer Diffusionskapazität zwischen 30 und 89 % des Sollwertes. Eine stabile immunmodulatorische Therapie mit Prednisolon bis 10 mg/die, Mykophenolatmofetil oder Methotrexat war als Comedikation erlaubt aber nicht notwendig (8). In dieser Studie zeigte sich ein signifikanter Effekt von Nintedanib auf die Krankheitsprogression gemessen als Abfall der FVC nach einem Jahr (8). Basierend auf dieser Studie erhielt Nintedanib im Mai 2020 die Zulassung für die Behandlung von SSc-ILD Patienten.

Ein Nebenaspekt der SENSCIS-Studie war die Beobachtung, dass etwa die Hälfte der Patienten bei Studieneinschluss unter einer stabilen immunmodulatorischen Therapie mit Mykophenolatmofetil stand, während die andere Hälfte zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie bzw bis zu 6 Monate zuvor ohne Therapie war (8). In der Placebogruppe der SENSCIS Studie erhielten somit etwa die Hälfte der Patienten keine Therapie während die andere Hälfte Mykophenolatmofetil (bzw MTX) einnahmen. In diesem – nicht randomisierten - Vergleich bestätigte sich die Beobachtung aus der Scleroderma Lung Study II, wonach Mykophenolatmofetil den Verlauf der FVC günstig beeinflusst und zwar auch zusätzlich zu Nintedanib (5,8).

Aktuell besteht in Deutschland somit hinsichtlich der zugelassenen Therapie für SSc-ILD die paradoxe

## Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) federführend: Prof. Dr. Jürgen Behr, Kontakt: Frau Flender [info@dgp.de](mailto:info@dgp.de)

Abgestimmt mit: mit Vertretern der Deutschen Dermatologische Gesellschaft, der DGf Rheumatologie, der DGf Immunologie

## Indikation gemäß Beratungsantrag

„Behandlung einer interstitiellen Lungenerkrankung bei Erwachsenen mit systemischer Sklerose (SSc-ILD)“

Und

„for the treatment of other chronic fibrosing interstitial lung diseases with a progressive phenotype“ (inoffizielle Übersetzung: „zur Behandlung chronisch fibrosierender interstitieller Lungenerkrankungen bei Erwachsenen mit progressivem Phänotyp“).

Situation, dass für die weit verbreitete und nach Studienlage auch wirksame immunmodulatorische Therapie der SSc-ILD insbesondere mit Mykophenolatmofetil, welches insbesondere bezüglich der Nebenwirkungen erhebliche Vorteile gegenüber Cyclophosphamid und Azathioprin aufweist, keine Zulassung besteht und nur die „off label“ Anwendung möglich ist, während das neue Medikament Nintedanib, welches auf Basis der Studiendaten sicher und wirksam ist, eine Zulassung erhalten hat und somit de facto den Therapiestandard darstellt.

Aus Expertensicht gibt es sicherlich Patienten, die mit einer Therapie mit Nintedanib von Beginn an gut behandelt sind. Es gibt aber auch Patienten, für die das Fehlen, nicht Beginnen oder Absetzen einer immunmodulatorischen Therapie ungünstige Folgen auf den Krankheitsverlauf hätte. Wünschenswert wäre es, wenn der im Bereich der SSc-ILD erfahrene Arzt die Entscheidungsfreiheit hätte, welche Therapie oder Kombination er bei welchem Patienten unter Berücksichtigung des aktuellen Krankheitsgeschehens einsetzt.

Zusammenfassend ist eine Therapie der SSc-ILD im Kontext des gesamten klinischen Bildes der Erkrankung zu sehen und interdisziplinär zu diskutieren. Eine immunmodulatorische Therapie, vorzugsweise mit MMF scheint bei hoher Entzündungsaktivität die vorzuziehende Primärtherapie darzustellen, bei ausgeprägter Fibrosierung ist auch initial bereits eine antifibrotische Therapie sinnvoll, ggf. auch in Kombination mit MMF. Eine antifibrotische Therapie bei relevanter Fibrose bzw Progress unter Immunmodulation wird aus Expertensicht als wichtiger Therapiebaustein angesehen.

## 2. Progressiv fibrosierende interstitielle Lungenerkrankungen (PF-ILD)

Interstitielle Lungenerkrankungen (Interstitial Lung Diseases, ILDs) sind eine ätiologisch heterogene Gruppe von Erkrankungen, die ein breites Spektrum an Differentialdiagnosen umfasst und denen gemeinsam ist, dass sich der Krankheitsprozess im „Zwischengewebe“ (Interstitium) der peripheren bronchioloalveolären Strukturen des Lungenparenchyms abspielt, welches als zartes Bindegewebe zwischen den Alveolardeckzellen und den Endothelzellen der Blutkapillaren die Struktur der Lunge bildet (9). ILDs kommen sowohl als eigenständige Krankheitsbilder (z.B. als Idiopathische Nicht-Spezifische Interstitielle Pneumonie (iNSIP), als chronische exogen-allergische Alveolitis (chronische EAA oder synonym (v.a. im angelsächsischen Schrifttum): chronic Hypersensitivity Pneumonitis cHP) oder Cryptogen Organisierende Pneumonie (COP)) vor, als auch im Kontext von Systemerkrankungen, den sogenannten Kollagenosen (=rheumatische Erkrankungen wie rheumatoide Arthritis, Sjögren Syndrom

### Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) federführend: Prof. Dr. Jürgen Behr, Kontakt: Frau Flender [info@dgp.de](mailto:info@dgp.de)

Abgestimmt mit: mit Vertretern der Deutschen Dermatologische Gesellschaft, der DGf Rheumatologie, der DGf Immunologie

Indikation gemäß Beratungsantrag

„Behandlung einer interstitiellen Lungenerkrankung bei Erwachsenen mit systemischer Sklerose (SSc-ILD)“

Und

„for the treatment of other chronic fibrosing interstitial lung diseases with a progressive phenotype“ (inoffizielle Übersetzung: „zur Behandlung chronisch fibrosierender interstitieller Lungenerkrankungen bei Erwachsenen mit progressivem Phänotyp“).

aber auch Sklerodermie, systemischer Lupus erythematodes, Antisynthetasesyndrome etc.) oder (selten) bei der Sarkoidose (9-11). Bei einem Teil dieser Erkrankungen besteht eine entzündliche Charakteristik, die als immunologisch oder autoimmunologisch getriggert interpretiert wird und die auf immunsuppressive Therapie anspricht. Ein Teil der Patienten entwickelt trotz Therapie aber einen progressiv fibrosierenden Phänotyp bei dem ein bindegewebiger Umbau und Vernarbung der Alveolen dominiert, der nicht bzw. nicht mehr durch immunsuppressive Therapiestrategien beeinflussbar ist (12-14). Dieser bindegewebige Umbau des Lungenparenchyms geht mit einer progressiven Abnahme der Lungenvolumina und Verschlechterung des Gasaustausches in der Lungenfunktion einher und zeigt sich in der hoch auflösenden Computertomographie (High-resolution CT, HRCT) der Lunge durch Schrumpfung der Lungenlappen, Auftreten sogenannter Traktionsbronchiektasen und Bronchiolektasen und in einem Teil der Fälle bilden sich typische Honigwaben aus. Es handelt sich dabei um CT-morphologische Charakteristika, die man typischerweise auch bei der idiopathischen Lungenfibrose (idiopathische pulmonale Fibrose, IPF) nachweisen kann und die in der aktuellen Diagnose Leitlinie der IPF beschrieben sind (15). Auf Basis dieser Beobachtungen und experimenteller Befunde lässt sich feststellen, dass diejenigen Pathomechanismen, die bei der IPF bedeutsam sind auch für die Entstehung des progressiv fibrosierenden Phänotyps der anderen, oben genannten ILDs, einschließlich der Sklerodermie-assoziierten ILD eine wichtige Rolle spielen. Die Prognose dieses progressiv fibrosierenden Phänotyps der ILDs ist ungünstig und vergleichbar mit der IPF.

Bezüglich des Behandlungsstandards ist für die ILDs insgesamt festzustellen, dass es keine spezielle, zugelassene Therapie gibt, wenn man von systemischen Glukokortikosteroiden (GKS) absieht, für die eine Zulassung für die Alveolitis und die Lungenfibrose vorliegt (z.B. für Prednisolon). In Deutschland werden ILDs daher in der Regel mit Prednisolon (oder analoge GKS) behandelt. Wenn GKS als Monotherapie nicht ausreichen oder wenn bei Dosisreduktion der GKS eine Reaktivierung der ILD auftritt werden in Anlehnung an rheumatologische und spezielle an die SSc-ILD (s.o.) kombinierte immunsuppressive Behandlungen durchgeführt wobei Azathioprin, Mykophenolatmofetil, Methotrexat, Cyclophosphamid oder auch Rituximab eingesetzt werden. Alle diese Therapien sind mit Ausnahme der GKS de facto „off label“ für ILDs. Bei weiterer Progression der Erkrankung trotz immunsuppressiver Therapie, also im Sinne eines progressiv fibrosierenden Phänotyps, steht aktuell nur für die Systemische Sklerodermie (SSc) mit ILD das Medikament Nintedanib zu Verfügung, für welches seit Mai 2020 eine Zulassung für diese Indikation besteht. Für alle anderen Indikationen bleibt der „off-label use“ der für die IPF zugelassenen Medikamente Nintedanib und Pirfenidon oder der Einschluss in klinische Studien. In einem (kleinen) Teil der Fälle besteht die Möglichkeit einer Lungentransplantation.

### Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) federführend: Prof. Dr. Jürgen Behr, Kontakt: Frau Flender [info@dgp.de](mailto:info@dgp.de)

Abgestimmt mit: mit Vertretern der Deutschen Dermatologische Gesellschaft, der DGf Rheumatologie, der DGf Immunologie

Indikation gemäß Beratungsantrag

„Behandlung einer interstitiellen Lungenerkrankung bei Erwachsenen mit systemischer Sklerose (SSc-ILD)“

Und

„for the treatment of other chronic fibrosing interstitial lung diseases with a progressive phenotype“ (inoffizielle Übersetzung: „zur Behandlung chronisch fibrosierender interstitieller Lungenerkrankungen bei Erwachsenen mit progressivem Phänotyp“).

**Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von „einer interstitiellen Lungenerkrankung bei Erwachsenen mit systemischer Sklerose (SSc-ILD)“ und „other chronic fibrosing interstitial lung diseases with a progressive phenotype (inoffizielle Übersetzung: zur Behandlung chronisch fibrosierender interstitieller Lungenerkrankungen bei Erwachsenen mit progressivem Phänotyp)“. die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?**

Kriterien für eine unterschiedliche Behandlung von SSc-ILD und progressiv fibrosierenden Krankheitsverläufen bei anderen ILDs gibt es nicht. Das zu Grunde liegende Krankheitsgeschehen wird als artverwand angesehen, wobei wie oben geschildert für den progressiv fibrosierenden Phänotyp ähnliche Pathomechanismen wie bei der IPF zu Grunde liegen. Es ist daher naheliegend, dass auch bei diesen Erkrankungen antifibrotische Medikamente wirksam sind, die auch bei der IPF Wirksamkeit gezeigt haben und zugelassen wurden. Dem entsprechend wurde auch für Patienten mit progressiv fibrosierenden ILDs, die aber sicher keine IPF und nur in wenigen Fällen eine SSc-ILD hatten, in entsprechenden Studien die Wirksamkeit von Nintedanib (16, 17) und Pirfenidon (18, Ergebnisse liegen bisher nur als Abstract vor 19) gezeigt. Eine weitere Studie konnte auch bei unklassifizierbaren progressiv fibrosierenden ILDs eine Wirksamkeit von Pirfenidon belegen (20). Somit bestätigt sich, dass es bei den ILDs eine progressiv fibrosierende Verlaufsform (d.h. einen progressiv fibrosierenden Phänotyp) gibt, der analog wie die IPF zu beurteilen ist und der dem entsprechend nach Studienlage auf die für die IPF zugelassenen antifibrotischen Medikamente Nintedanib und Pirfenidon positiv anspricht. Eine Unterscheidung unterschiedlicher Grunderkrankungen ist demgegenüber für die Therapieentscheidung nicht ausschlaggebend. Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen.

*(hier ergänzen – sofern verfügbar – auf welcher (Daten-)Grundlage basiert die Einschätzung; ggf. beifügen der zitierten Quellen)*

Literatur:

1. Cottin V, Brown KK. Interstitial lung disease associated with systemic sclerosis (SSc-ILD). Respiratory Research (2019) 20:13 <https://doi.org/10.1186/s12931-019-0980-7>
2. Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. Ann Rheum Dis. 2007; 66:940–4.
3. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Goldin J, Roth MD, Furst DE, et al. Cyclophosphamide versus

### Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) federführend: Prof. Dr. Jürgen Behr, Kontakt: Frau Flender [info@dgp.de](mailto:info@dgp.de)

Abgestimmt mit: mit Vertretern der Deutschen Dermatologische Gesellschaft, der DGf Rheumatologie, der DGf Immunologie

### Indikation gemäß Beratungsantrag

„Behandlung einer interstitiellen Lungenerkrankung bei Erwachsenen mit systemischer Sklerose (SSc-ILD)“

Und

„for the treatment of other chronic fibrosing interstitial lung diseases with a progressive phenotype“  
(inoffizielle Übersetzung: „zur Behandlung chronisch fibrosierender interstitieller Lungenerkrankungen bei Erwachsenen mit progressivem Phänotyp“).

placebo in scleroderma lung disease. N Engl J Med. 2006;354:2655–66.

4. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Roth MD, Furst DE, Silver RM, et al. Effects of 1-year treatment with cyclophosphamide on outcomes at 2 years in scleroderma lung disease. Am J Respir Crit Care Med. 2007;176:1026–34.

5. Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, Furst DE, Khanna D, Kleerup EC, et al. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, doubleblind, parallel group trial. Lancet Respir Med. 2016;4:708–19.

6. Adler S, Huscher D, Siegert E, Allanore Y, Cziráj L, DelGaldo F, et al. Systemic sclerosis associated interstitial lung disease – individualized immunosuppressive therapy and course of lung function: results of the EUSTAR group. Arthritis Res Ther. 2018;20:17.

7. Goh NS, Desai SR, Veeraraghavan S, Hansell DM, Copley SJ, Maher TM, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: a simple staging system. Am J Respir Crit Care Med. 2008;177:1248–54.

8. Distler O, Highland KB, Gahlemann M, Azuma A, Fischer A, Mayes MD, Raghu G, Sauter W, Girard M, Alves M, Clerisme-Beaty E, Stowasser S, Tetzlaff K, Kuwana M, Maher TM; SENSICIS Trial Investigators. Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. N Engl J Med. 2019 Jun 27; 380(26):2518-2528.

9. Behr J. Approach to the diagnosis of interstitial lung disease. Clin Chest Med. 2012 Mar;33(1):1-10.

10. Fischer A, Distler J. Progressive fibrosing interstitial lung disease associated with systemic autoimmune diseases. Clin Rheumatol. 2019 Oct;38(10):2673-2681. doi: 10.1007/s10067-019-04720-0. Epub 2019 Aug 19. PMID: 31423560.

11. Wijsenbeek M, Kreuter M, Olson A, Fischer A, Bendstrup E, Wells CD, Denton CP, Mounir B, Zouad-Lejour L, Quaresima M, Cottin V. Progressive fibrosing interstitial lung diseases: current practice in diagnosis and management. Curr Med Res Opin. 2019 Nov;35(11):2015-2024. doi:

### Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) federführend: Prof. Dr. Jürgen Behr, Kontakt: Frau Flender [info@dgp.de](mailto:info@dgp.de)

Abgestimmt mit: mit Vertretern der Deutschen Dermatologische Gesellschaft, der DGf Rheumatologie, der DGf Immunologie

### Indikation gemäß Beratungsantrag

„Behandlung einer interstitiellen Lungenerkrankung bei Erwachsenen mit systemischer Sklerose (SSc-ILD)“

Und

„for the treatment of other chronic fibrosing interstitial lung diseases with a progressive phenotype“ (inoffizielle Übersetzung: „zur Behandlung chronisch fibrosierender interstitieller Lungenerkrankungen bei Erwachsenen mit progressivem Phänotyp“).

10.1080/03007995.2019.1647040. Epub 2019 Aug 2. PMID: 31328965.

12. Maher TM, Wuyts W. Management of Fibrosing Interstitial Lung Diseases. Adv Ther. 2019 Jul;36(7):1518-1531. doi: 10.1007/s12325-019-00992-9. Epub 2019 May 22. PMID: 31119691; PMCID: PMC6824393.

13. Cottin V, Wollin L, Fischer A, Quaresma M, Stowasser S, Harari S. Fibrosing interstitial lung diseases: knowns and unknowns. Eur Respir Rev. 2019 Feb 27;28(151):180100. doi: 10.1183/16000617.0100-2018. PMID: 30814139.

14. Cottin V, Hirani NA, Hotchkin DL, Nambiar AM, Ogura T, Otaola M, Skowasch D, Park JS, Poonyagariyagorn HK, Wuyts W, Wells AU. Presentation, diagnosis and clinical course of the spectrum of progressive-fibrosing interstitial lung diseases. Eur Respir Rev. 2018 Dec 21;27(150):180076. doi: 10.1183/16000617.0076-2018. PMID: 30578335.

15. Behr J, Günther A, Bonella F, Dinkel J, Fink L, Geiser T, Geißler K, Gläser S, Handzhiev S, Jonigk D, Koschel D, Kreuter M, Leuschner G, Markart P, Prasse A, Schönfeld N, Schupp JC, Sitter H, Müller-Quernheim J, Costabel U. German Guideline for Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Pneumologie. 2020 May;74(5):263-293. doi: 10.1055/a-1120-3531. Epub 2020 Mar 30.

16. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y, Richeldi L, Kolb M, Tetzlaff K, Stowasser S, Coeck C, Clerisme-Beaty E, Rosenstock B, Quaresma M, Haeufel T, Goeldner RG, Schlenker-Herceg R, Brown KK; INBUILD Trial Investigators. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. N Engl J Med. 2019 Oct 31;381(18):1718-1727.

17. Wells AU, Flaherty KR, Brown KK, Inoue Y, Devaraj A, Richeldi L, Moua T, Crestani B, Wuyts WA, Stowasser S, Quaresma M, Goeldner RG, Schlenker-Herceg R, Kolb M; 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 May;8(5):453-460. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30036-9. Epub 2020 Mar 5. PMID: 32145830.

18. Maher TM, Corte TJ, Fischer A, Kreuter M, Lederer DJ, Molina-Molina M, Axmann J, Kirchgaessler KU, Samara K, Gilberg F, Cottin V. Pirfenidone in patients with unclassifiable progressive fibrosing interstitial lung disease: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet Respir Med.

### Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) federführend: Prof. Dr. Jürgen Behr, Kontakt: Frau Flender [info@dgp.de](mailto:info@dgp.de)

Abgestimmt mit: mit Vertretern der Deutschen Dermatologische Gesellschaft, der DGf Rheumatologie, der DGf Immunologie

### Indikation gemäß Beratungsantrag

„Behandlung einer interstitiellen Lungenerkrankung bei Erwachsenen mit systemischer Sklerose (SSc-ILD)“

Und

„for the treatment of other chronic fibrosing interstitial lung diseases with a progressive phenotype“  
(inoffizielle Übersetzung: „zur Behandlung chronisch fibrosierender interstitieller Lungenerkrankungen bei Erwachsenen mit progressivem Phänotyp“).

2020 Feb;8(2):147-157. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30341-8. Epub 2019 Sep 29. PMID: 31578169.

19. Behr J, Neuser P, Prasse A, Kreuter M, Rabe K, Schade-Brittinger C, Wagner J, Günther A. Exploring efficacy and safety of oral Pirfenidone for progressive, non-IPF lung fibrosis (RELIEF) - a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group, multi-center, phase II trial. BMC Pulm Med. 2017 Sep 6;17(1):122. doi: 10.1186/s12890-017-0462-y. PMID: 28877715; PMCID: PMC5588600.

20. Andreas Guenther, Antje Prasse, Michael Kreuter, Petra Neuser, Klaus Rabe, Francesco Bonella, Reiner Bonnet, Christian Grohe, Matthias Held, Heinrike Wilkens, Peter Hammerl, Dirk Koschel, Stefan Blaas, Hubert Wirtz, Joachim Ficker, Wolfgang Neumeister, Nicolaus Schönfeld, Martin Claussen, Nikolaus Kneidinger, Marion Frankenberger, Simone Hummler, Nicolas Kahn, Silke Tello, Julia Freise, Tobias Welte, Carmen Schade-Brittinger, Jürgen Behr. Late Breaking Abstract - Exploring Efficacy and Safety of oral Pirfenidone for progressive, non-IPF Lung Fibrosis (RELIEF). European Respiratory Journal 54 (suppl 63) RCT1879; DOI: 10.1183/13993003.congress-2019.RCT1879 Published 21 November 2019