Dokumentvorlage, Version vom 08.04.2026

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Nerandomilast (Jascayd®)

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Modul 3 A

Progrediente pulmonale Fibrose

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, Prüfungsteilnehmer im Geltungsbereich des SGB V

Stand: 14.08.2026

Inhaltsverzeichnis

Seite

Inhaltsverzeichnis **1**
Tabellenverzeichnis **3**
Abbildungsverzeichnis **4**
Abkürzungsverzeichnis **5**
3 Modul 3 – allgemeine Informationen **10**
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie 11
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie 13
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie 13
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 14
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 14
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen 15
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation 15
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung 27
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland 30
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation 37
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen 53
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 53
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2 55
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung 64
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer 64
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie 66
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie 68
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen 69
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten 71
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen 72
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 74
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3 75
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung 76
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation 76
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen 82
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels 82
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan 83
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung 83
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 84
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4 84
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V 85
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5 86

3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben 87
3.6.1. Referenzliste für Abschnitt 3.6 90

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 3-1: Anteile der potenziell progredient fibrosierenden ILD-Entitäten 34
Tabelle 3-2: Anzahl der GKV-Patientinnen und Patienten mit potenziell progredient fibrosierenden ILD-Entitäten 35
Tabelle 3-3: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation 37
Tabelle 3-4: Grunderkrankungen, die zum Ausbilden einer nicht-idiopathisch bedingten PPF führen können 40
Tabelle 3-5: Operationalisierung der Progression einer ILD 42
Tabelle 3-6: Wirkstoffe mit häufiger Verordnung im Zusammenhang einer Progression der ILD 42
Tabelle 3-7: Ergebnisse zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit PPF in der DADB-Datenbank 46
Tabelle 3-8: Zusammenfassende Herleitung der Zielpopulation im Anwendungsgebiet PPF 51
Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten bei Verfahren nach § 35a SGB V im Anwendungsgebiet PPF 51
Tabelle 3-10: Erwartete Prävalenz und Inzidenz der PPF in den nächsten 5 Jahren 53
Tabelle 3-11: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) 53
Tabelle 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 65
Tabelle 3-13: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 67
Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie 69
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 70
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit 71
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) 71
Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient) 72
Tabelle 3-19: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind 85
Tabelle 3-20: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet 88

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Systematik der ILD 17
Abbildung 2: Wesentliche Änderungen in der Klassifikation interstitieller Pneumonien seit den Ansätzen von 2002 und 2013 18
Abbildung 3: Übersicht über ILD, die auch als PPF in Erscheinung treten können. 21
Abbildung 4: Algorithmus zur Ableitung der Zielpopulation von Nerandomilast im Rahmen einer Routinedatenanalyse 38

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
6 MWT	6-Minute-Walk-Test (6-Minuten-Gehtest)
AEP	Akute eosinophile Pneumonie
AFOP	Akute fibrinöse und organisierende Pneumonie
AIP	Akute interstitielle Pneumonie
ALAT	Latin American Thoracic Association
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
(i)AMP	(Idiopathische) Alveolarmakrophagen Pneumonie
ANCA	Anti-Neutrophile Cytoplasmatische Antikörper
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
ASS	Antisynthetase-Syndrom
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATS	American Thoracic Society
AUC	Area Under the Curve (Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve)
BAL	Bronchoalveoläre Lavage
(i)BIP	(Idiopathische) Bronchiolitische interstitielle Pneumonie
CEP	Chronische eosinophile Pneumonie
CHMP-AR	Committee for Medicinal Products for Human Use-Assessment Report
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
C_{max}	Maximum Plasma Concentration (Maximale Plasmakonzentration)
COP	Kryptogene organisierende Pneumonie
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
CT	Computertomographie
CTD-ILD	Connective Tissue Disease-associated Interstitial Lung Disease (Bindegewebskrankheiten-assoziierte interstitielle Lungenerkrankung)
CTIS	Clinical Trials Information System
$C_{trough,ss}$	Trough Plasma Concentration at Seady-State
CYP	Cytochrom P450
(i)DAD	(Idiopathischer) Diffuser Alveolarschaden

Abkürzung	Bedeutung
DADB	Deutsche Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung
DDD	Defined Daily Dose (Definierte Tagesdosis)
DGP	Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin
(i)DIP	(Idiopathische) desquamative interstitielle Pneumonie
DL_{CO}	Diffusing Capacity of the Lung for Carbon Monoxide (Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität)
DM-ILD	Dermatomyositis-assoziierte interstitielle Lungenerkrankung
EAA	Exogen-allergische Alveolitis (Synonym für HP)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate (Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EPAR	European Public Assessment Report
ERS	European Respiratory Society
EU	Europäische Union
EU-Dossier	Europäisches Dossier sind die im nach Artikel 10 Absatz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282 zur Durchführung einer gemeinsamen klinischen Bewertung vorgelegten Dossier enthaltenen und die nach Artikel 10 Absatz 5 Satz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282, auf Aufforderung nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 oder in Folge einer Information nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 3 der Verordnung (EU) 2021/2282 nachgereichten Informationen, Daten, Analysen und sonstigen Nachweise.
FVC	Forced Vital Capacity (Forcierte Vitalkapazität)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Gemeinsame klinische Bewertung	Gemeinsame klinische Bewertung eines Arzneimittels im Sinne des Artikels 2 Nummer 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU (ABl. L 458 vom 22.12.2021, S. 1; L, 2024/90313, 28.5.2024) nach den Vorgaben der Verordnung (EU) 2021/2282
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GL-ILD	Granulomatös-lymphozytische interstitielle Lungenerkrankung
Hg	Quecksilber
HP	Hypersensitivitätspneumonitis (Synonym für EAA)

Abkürzung	Bedeutung
HRCT	High Resolution Computed Tomography (Hochauflösende Computertomographie)
ICD	International Classification of Diseases (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme)
IP	Interstitielle Pneumonie
IIP	Idiopathische interstitielle Pneumonie
ILD	Interstitial Lung Disease (Interstitielle Lungenerkrankung)
uILD	Unclassified Interstitial Lung Disease (Unklassifizierte interstitielle Lungenerkrankung)
IPAF	Interstitial Pneumonia with Autoimmune Features (Interstitielle Pneumonie mit autoimmunen Merkmalen)
IPF	Idiopathic Pulmonary Fibrosis (Idiopathische Lungenfibrose)
IU	International Unit (Internationale Einheit)
JRS	Japanese Respiratory Society
l	Liter
LAM	Lymphangioleiomyomatose
LCH	Langerhans-Zell-Histiozytose
(i)LIP	(Idiopathische) lymphozytäre interstitielle Pneumonie
LPFV	Last Patient First Visit
LPI	Last Patient In
MCTD-ILD	Gemischte Bindegewebskrankheit-assoziierte interstitielle Lungenerkrankung (Mixed Connective Tissue Disease-associated Interstitial Lung Disease)
mg	Milligramm
min	Minuten
Mio.	Million
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mmol	Millimol
(i)NSIP	(Idiopathische) nicht-spezifische interstitielle Pneumonie
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
kPa	Kilopascal
PAP	Pulmonale Alveolarproteinose

Abkürzung	Bedeutung
PCCT	Photon-Counting Computertomographie
PDE4B	Phosphodiesterase 4B
PF-ILD	Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease (Progedient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankung)
PLCH	Pulmonale Langerhans-Zell-Histiozytose
PM-ILD	Polymyositis-assoziierte interstitielle Lungenerkrankung
PPF	Progrediente pulmonale Fibrose
(i)PPFE	(Idiopathische) pleuroparenchymale Fibroelastose
PZN	Pharmazentralnummer
RA	Rheumatoide Arthritis
RA-ILD	Rheumatoide Arthritis-assoziierte interstitielle Lungenerkrankung
(i)RB-ILD	(Idiopathische) Respiratorische Bronchiolitis-assoziierte interstitielle Lungenerkrankung
RMP	Risk Management Plan
SAS	Statistical Analysis System
SGB	Sozialgesetzbuch
SLE	Systemischer Lupus erythematodes
SLE-ILD	Systemischer Lupus erythematodes-assoziierte interstitielle Lungenerkrankung
SmPC	Summary of Product Characteristics
SS-ILD	Sjögren-Syndrom-assoziierte interstitielle Lungenerkrankung
SSc	Systemic Sclerosis (Systemische Sklerose)
SSc-ILD	Systemic Sclerosis-associated Interstitial Lung Disease (Systemische Sklerose-assoziierte interstitielle Lungenerkrankung)
STROSA	STandardized Reporting Of Secondary data Analyses
TLC	Transferfaktor der Lunge
u. a.	Unter anderem
UIP	Usual Interstitial Pneumonia
UK	United Kingdom (Vereinigtes Königreich)
USA	United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika)
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses

Abkürzung	**Bedeutung**
Verordnung (EU) 2021/2282	Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU
vs.	Versus
z. B.	Zum Beispiel
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die GKV (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)
- Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) (Abschnitt 3.5)
- Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben (Abschnitt 3.6)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- beziehungsweise Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 müssen pharmazeutische Unternehmen keine Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise vorlegen, die bereits auf Unionsebene vorgelegt wurden.

Wurde für ein Arzneimittel ein EU-Dossier vorgelegt und wurde die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nicht nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt, hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß dem 5. Kapitel § 9 Absatz 2a VerfO im Dossier anzugeben, ob und welche Nachweise aus dem EU-Dossier Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, indem er durch Verweise in den betroffenen Abschnitten des vorliegenden Dossiers auf diese Nachweise Bezug nimmt.

Hinsichtlich Modul 3 betrifft dies die Abschnitte 3.2.1, 3.2.2, 3.2.6, 3.2.7, 3.4.2, 3.4.3, 3.4.4, 3.4.5, 3.4.6 und 3.4.7.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellen- beziehungsweise Abbildungsnummerierung anzugeben.

Sind in Fällen einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 Angaben bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt worden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 3 jeweils zu ergänzen beziehungsweise die jeweilige Datei in Modul 5 vorzulegen.

Sofern für ein Arzneimittel bis zum für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt kein europäisches Dossier vorgelegt oder die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt wurde, sind Verweise auf bereits im EU-Dossier vorgelegte Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise nicht möglich. In diesem Fall hat der pharmazeutische Unternehmer alle erforderlichen Angaben in Modul 3 ohne Verweise auszufüllen und die zugehörigen Dateien in Modul 5 vorzulegen.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind 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 nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.

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

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der Gemeinsame Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 AM-NutzenV feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,

2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder

3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Nerandomilast (Jascayd®) ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose (IPF) sowie von erwachsenen Patienten mit progredienter pulmonaler Fibrose (PPF)[1] [2].

Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich nachfolgend nur auf das Anwendungsgebiet von erwachsenen Patienten mit PPF [2]. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird von folgender zweckmäßiger Vergleichstherapie (zVT) ausgegangen:

- Nintedanib

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Im Januar 2023 fand ein Beratungsgespräch beim Gemeinsamen-Bundesausschuss (G-BA) unter anderem zur Frage der zVT für Nerandomilast (Jascayd®) im Anwendungsgebiet „anderer Formen chronisch progressiver Lungenfibrose“ statt (Beratungsanforderung 2022-B-286, Niederschrift vom 12.04.2023).

Der G-BA hat folgende zVT bestimmt [3]:

- Nintedanib

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

[1] Der Begriff progrediente pulmonale Fibrose (PPF) ist synonym zum Begriff progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankung (PF-ILD) zu verstehen. Die Bezeichnung PPF entspricht der aktuellen vorgeschlagenen Nomenklatur [1] und wird im vorliegenden Dossier primär verwendet. Aus zulassungshistorischen Gründen wird die IPF, die als Modellerkrankung einer progredient fibrosierenden ILD gilt, nicht als Teil der Indikation PPF betrachtet. Im vorliegenden Dossier wird diese Konvention übernommen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.1 und 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Grundlage dieses Abschnitts ist die Niederschrift zum Beratungsgespräch beim G-BA vom Januar 2023 (Beratungsanforderung 2022-B-286, Niederschrift vom 12.04.2023) [3].

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 bis 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP). S2k-Leitlinie Pharmakotherapie der idiopathischen Lungenfibrose (ein Update) und anderer progredienter pulmonaler Fibrosen (Registernummer 020 - 025) Version 2.0. 2022.
2. Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Jascayd®, Juli. 2026.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2022-B-286. 2023.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation" genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Sofern Informationen zur Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Einleitung

Interstitielle Lungenerkrankungen (ILD) umfassen eine heterogene Gruppe von über 200 überwiegend seltenen Erkrankungen, die das Lungeninterstitium betreffen [1-3]. Sie sind durch inflammatorische, immunologische und/oder fibrosierende Prozesse gekennzeichnet, die zu einer strukturellen und funktionellen Beeinträchtigung des Lungenparenchyms führen.

Bei fibrosierenden ILD wird gesundes Lungengewebe zunehmend durch faserreiches Bindegewebe ersetzt – ähnlich einer inneren Narbenbildung [4].

Eine besondere klinische Bedeutung kommt dabei dem progredient fibrosierenden Krankheitsverlauf zu, der sogenannten progredienten pulmonalen Fibrose (PPF), der sich bei unterschiedlichen Entitäten entwickeln kann. Die IPF nimmt üblicherweise einen progredient fibrosierenden Verlauf, weshalb sie als Modellerkrankung der PPF[2] gilt. Aber auch ausgehend von anderen fibrotischen ILD kann sich eine PPF ausbilden. Bei diesem Phänotyp kommt es durch eine Verselbstständigung des Fibrosierungsprozesses zu einem rasch fortschreitenden Umbau des Lungengewebes in fibrotisches Narbengewebe [5]. Hierdurch werden der Gasaustausch und die Elastizität der Lunge immer stärker eingeschränkt – Atemnot und Atemanstrengung nehmen immer mehr zu.

Die Patientinnen und Patienten mit progredient fibrosierenden ILD leiden unter einer hohen Krankheitslast, eingeschränkter Lebensqualität und haben eine deutlich erhöhte Mortalität [3, 6-16].

[2] Die IPF gilt als Modellerkrankung einer progredient fibrosierenden ILD, wird jedoch aus zulassungshistorischen Gründen nicht als Teil der Indikation PPF betrachtet. Im vorliegenden Dossier wird diese Konvention übernommen.

Nachfolgend werden die Ätiologie und Klassifikation, Pathogenese, Diagnostik sowie Symptomatik, Krankheitsverlauf und Prognose der ILD im Allgemeinen sowie der PPF im Speziellen diskutiert und damit die Zielpopulation der PPF schrittweise charakterisiert.

Ätiologie und Klassifikation der ILD

Die derzeit noch in der Praxis gebräuchliche Klassifikation der ILD wurde 2013 von internationalen Fachgesellschaften wie der American Thoracic Society (ATS), der European Respiratory Society (ERS) und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) vorgestellt [17, 18].

Darin werden ILD in vier Hauptgruppen unterteilt (Abbildung 1):

- **Idiopathische interstitielle Pneumonien (IIP)**

  ILD ohne bekannte Ursache, die charakteristische histopathologische Muster aufweisen, zum Beispiel die IPF und idiopathische nicht-spezifische interstitielle Pneumonie (iNSIP).

- **ILD mit bekannter Ursache**

  Sie entstehen durch identifizierbare Auslöser, wie Autoimmunerkrankungen oder Exposition gegenüber toxisch-mechanischen Reizen, wie Allergenen oder anorganische Stäube.

  Unter den Autoimmunerkrankungen stellen mit Bindegewebserkrankungen-assoziierten ILD (CTD-ILD) wie rheumatoide Arthritis (RA-ILD), systemische Sklerose (SSc-ILD) und Sjögren-Syndrom-assoziierte ILD (SS-ILD) bekannte Entitäten dar.

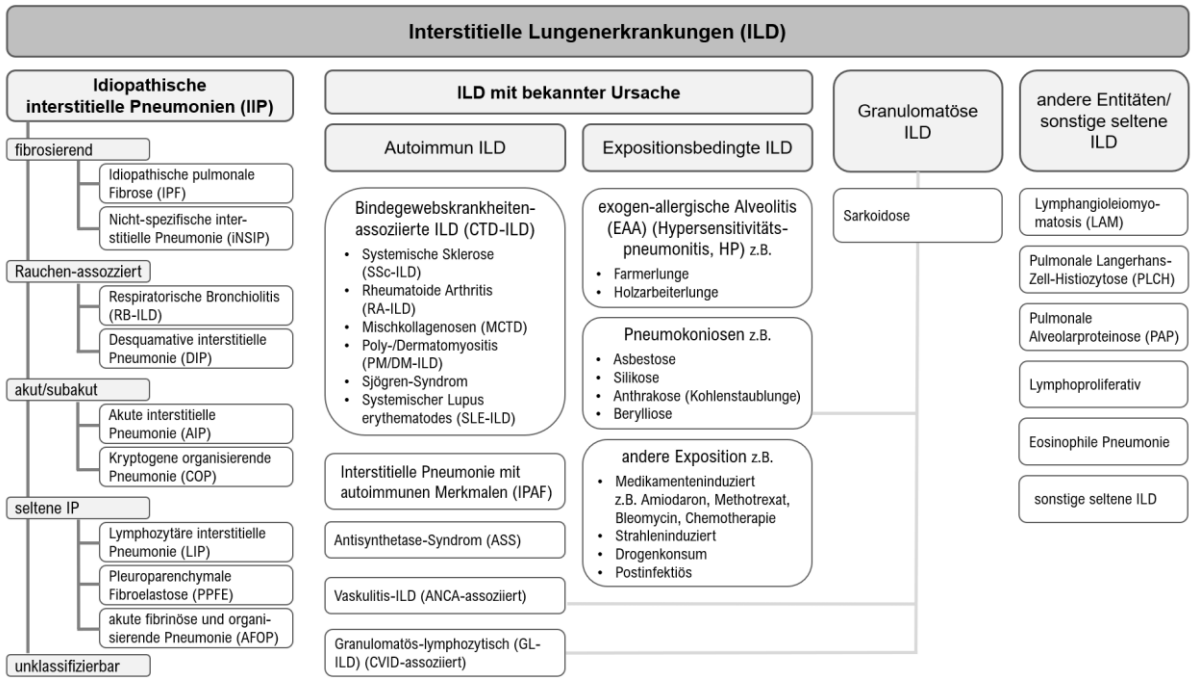
  Bei den expositionsbedingten ILD sind bekannte Subtypen die Pneumokoniosen (auch „Staublungen“, z. B. Asbestose), sowie die exogen-allergische Alveolitis (EAA; bzw. Hypersensitivitätspneumonitis [HP]), die durch Allergene wie tierische Proteine oder organische Stäube ausgelöst wird (z. B. Farmerlunge, Holzarbeiterlunge).

- **Granulomatöse ILD**

  Diese Form der ILD entsteht durch fehlgeleitete Immunreaktionen, ist morphologisch durch granulomatöse Entzündungen gekennzeichnet und wird prototypisch durch die Sarkoidose repräsentiert, deren Ätiologie bislang nicht vollständig geklärt ist. Aber auch Entitäten bekannter Ätiologie, wie die EAA bzw. HP oder Vaskulitiden werden bei entsprechender Morphologie den granulomatösen ILD zugeordnet.

- **Andere Entitäten / sonstige seltene ILD**

  Diese Gruppe umfasst seltene, oft genetisch bedingte oder syndromale Erkrankungen, wie Lymphangioleiomyomatose (LAM), Pulmonale Langerhans-Zell-Histiozytose (PLCH), oder Pulmonale Alveolarproteinose (PAP).



Quelle: modifiziert nach [18]

Abbildung 1: Systematik der ILD

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Aufgrund der komplexen Pathophysiologie der ILD werden der Klassifikation der Erkrankung sowohl ätiologische als auch morphologische Aspekte zugrunde gelegt. Als zusätzliche Klassifikationsdimensionen werden das klinische Verhalten (z. B. reversibel vs. progredient fibrosierend), das radiologische Muster (z. B. Usual Interstitial Pneumonia [UIP], Nichtspezifische interstitielle Pneumonie [NSIP], Kryptogene organisierende Pneumonie [COP]), die Histopathologie und das Therapieansprechen (inflammatorisch vs. fibrosierend) herangezogen. Die Klassifikation von ILD ist entscheidend für die Differenzialdiagnostik, Therapieplanung und Prognoseeinschätzung und wurde seit 2013 stetig weiterentwickelt.

Im Jahr 2025 veröffentlichte die ERS/ATS eine konsensusbasierte, umfassende Aktualisierung der Klassifikation interstitieller Pneumonien, die von einem internationalen Expertengremium unter Leitung von Christopher J. Ryerson erarbeitet wurde [19]. Das Update baut auf der bisherigen Klassifikation von 2013 auf und beschreibt die wesentlichen Fortschritte, die während des letzten Jahrzehnts auf dem Gebiet der Klassifikation interstitieller Pneumonien gemacht wurden (Abbildung 2).

Bedeutsame Neuerungen sind:

- Erweiterung der Klassifikation

  Die Klassifikation umfasst nun nicht nur idiopathische, sondern auch sekundäre Ursachen von interstitiellen Pneumonien. Ziel ist eine einheitliche Systematik, die sowohl idiopathische als auch sekundäre Formen berücksichtigt.

- Einführung neuer Muster und Begriffe

  Die bronchiolitische interstitielle Pneumonie (BIP) wurde als neues Hauptmuster eingeführt. Einige Begriffe wurden ersetzt, z. B. die Desquamative interstitielle Pneumonie (DIP) durch Alveolarmakrophagen Pneumonie (AMP), und die Akute interstitielle Pneumonie (AIP) durch den idiopathischen diffusen Alveolarschaden (iDAD).

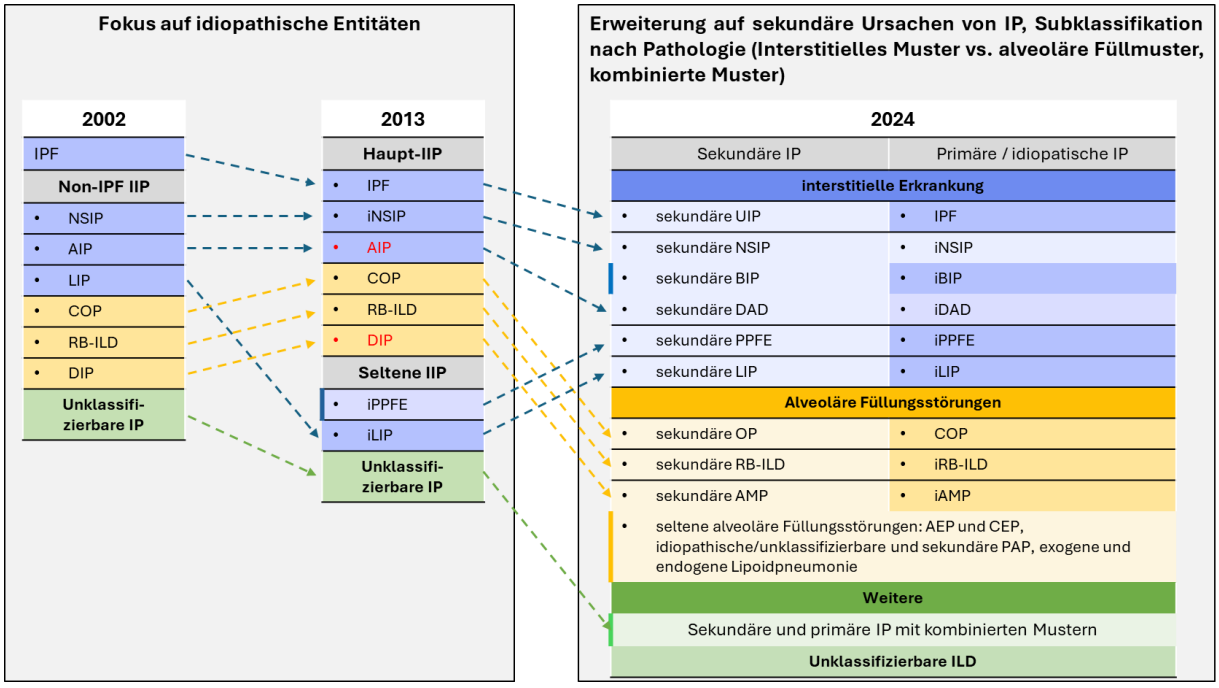
- Subklassifikation nach Pathologie

  Interstitielle Pneumonien werden nun unterteilt in:

  - Interstitielle Muster (fibrotisch vs. nicht-fibrotisch)
  - Alveoläre Füllmuster (z. B. organisierende Pneumonie, Respiratorische Bronchiolitis-ILD [RB-ILD], AMP)

- Integration molekularer Marker

  Überblick über genetische, serologische und proteomische Biomarker und Diskussion über deren potenzielle Rolle in Diagnostik, Prognose und Therapie.



Quelle: modifiziert nach [19]

Abbildung 2: Wesentliche Änderungen in der Klassifikation interstitieller Pneumonien seit den Ansätzen von 2002 und 2013

Die Farbintensität jeder Zelle zeigt den Zeitpunkt an, zu dem das jeweilige Muster eingeführt wurde, wobei hellere Schattierungen für kürzlich eingeführte Muster stehen. Rot markierte Muster sind entfallen. Graue Kästchen stellen Überschriften von Kategorien dar. Das erste Auftreten einer neuen Ergänzung zur Klassifikation von 2002 wird zusätzlich durch einen vertikalen Balken links neben dem neuen Element gekennzeichnet. Einzelne Muster, die in aufeinanderfolgenden Klassifikationen enthalten sind, sind durch eine gestrichelte Linie verbunden.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Darüber hinaus diskutiert die Publikation als weitere Forschungsschwerpunkte die Definition und Validierung von idiopathischer BIP und NSIP, die Verbesserung der radiologisch-pathologischen Korrelation, die Erforschung der Rolle von bronchoalveolärer Lavage (BAL), Genetik, künstlicher Intelligenz und Photon-Counting Computertomographie (PCCT), sowie die Entwicklung zielgerichteter Therapien und biologischer Subgruppen [19].

Die neue Klassifikation bietet ein strukturierteres, umfassenderes und flexibleres Gerüst, das die komplexe Heterogenität interstitieller Pneumonien besser abbildet. Sie fördert die multidisziplinäre Diagnostik, berücksichtigt klinische Unsicherheiten und schafft eine Basis für zukünftige Forschung und personalisierte Medizin.

Pathogenese der ILD und PPF

Die Pathogenese und Progredienz von ILD, insbesondere der progredient fibrosierenden Formen wie IPF oder PPF, beruht auf einem komplexen Zusammenspiel mehrerer patho-physiologischer Mechanismen. Dabei spielen inflammatorische Reaktionen, immunologische Prozesse, Gewebsreparaturprozesse und Fibrosierung eine Rolle [16, 20].

Epitheliale Schädigung und gestörte Wundheilung

Der initiale Auslöser ist häufig eine wiederholte oder persistierende Schädigung des Alveolarepithels – durch Umweltfaktoren, genetische Prädisposition oder Autoimmunprozesse. Anders als bei einer normalen Wundheilung kommt es bei ILD zu einer dysregulierten Reparatur, bei der Fibroblasten aktiviert und in Myofibroblasten umgewandelt werden.

Inflammation und Immunreaktion

Bei vielen ILD steht zunächst eine inflammatorische Komponente im Vordergrund. Diese ist durch Infiltration von Immunzellen (z. B. Lymphozyten, Makrophagen) und Zytokin-Freisetzung gekennzeichnet. In manchen Fällen kann eine antiinflammatorische Therapie die Progression verhindern – bei anderen persistiert die Entzündung bzw. Inflammation und geht in eine Fibrosierung über.

Fibrosierung und Umbau des Lungengewebes

Durch die Aktivierung von Myofibroblasten wird extrazelluläre Matrix (insbesondere Kollagen) in den Alveolen und im Interstitium abgelagert. Die Alveolen werden durch narbiges Gewebe ersetzt und verlieren ihre Elastizität. Es wird die feine Struktur zerstört, die für den Gasaustausch notwendig ist (Verlust der alveolären Architektur), und die Lunge wird weniger dehnbar.

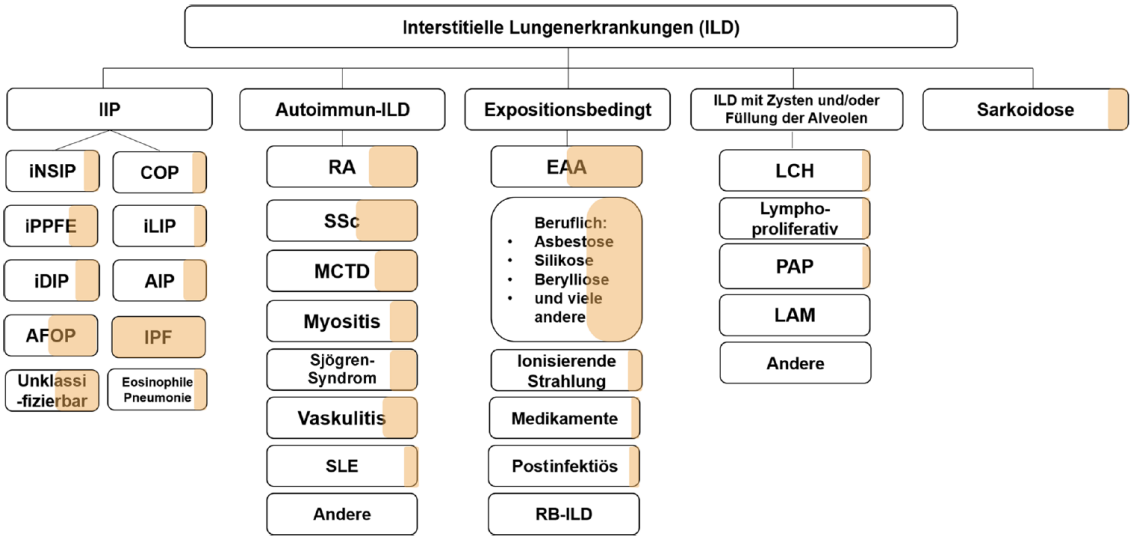
Abhängig von unterschiedlichen Faktoren kann es zur Verselbstständigung der Fibrose kommen, die sich dann unabhängig vom ursprünglichen Trigger fortsetzt. Es bildet sich ein progredient fibrosierender Phänotyp der Erkrankung aus, in dessen Verlauf immer mehr Lungengewebe in fibrotisches Narbengewebe umgebaut wird, und die Funktionsfähigkeit der Lunge zunehmend und irreversibel verloren geht.

Besonders typisch ist dies bei der IPF, die daher als Modellerkrankung der PPF gilt [12]. Weniger eindeutig ist die Situation bei anderen progredient fibrosierenden ILD, die eine

relevante entzündliche Krankheitskomponente aufweisen und oft erst im Krankheitsverlauf den progredient fibrosierenden Charakter entwickeln. Eine Befragung von 486 Fachärztinnen und Fachärzten der Pulmologie, Rheumatologie und inneren Medizin aus Europa, dem Vereinigten Königreich (UK) und den Vereinigten Staaten von Amerika (USA), die Erfahrung in der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit einer progredient fibrosierenden ILD haben, hat ergeben, dass durchschnittlich 18–32% der ILD in einen progredient fibrosierenden Verlauf übergehen [12]. Je nach ILD-Krankheitsentität kann das Risiko hierfür deutlich unterschiedlich sein (Abbildung 3).

Mit Blick auf ihre überlappenden klinischen, radiologischen und pathologischen Merkmale, werden ILD mit einem progredient fibrosierenden Phänotyp in der aktuellen Literatur sowie in wissenschaftlichen Fachkreisen (z. B. der IPF Consensus Working Group) als PPF[3] bezeichnet [1-3, 7, 12, 16, 22, 23]. Zu den häufigsten Diagnosen, die mit PPF assoziiert sind, zählen die CTD-ILD, EAA bzw. HP, idiopathische NSIP, unklassifizierte ILD (uILD) sowie die chronischen Sarkoidosen [24].

[3] Der Begriff progrediente pulmonale Fibrose (PPF) ist synonym zum Begriff progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankung (PF-ILD) zu verstehen. Die Bezeichnung PPF entspricht der aktuellen vorgeschlagenen Nomenklatur [21] und wird im vorliegenden Dossier primär verwendet. Aus zulassungshistorischen Gründen wird die IPF, die als Modellerkrankung einer progredient fibrosierenden ILD gilt, nicht als Teil der Indikation PPF betrachtet. Im vorliegenden Dossier wird diese Konvention übernommen.



Quelle: [25]

Abbildung 3: Übersicht über ILD, die auch als PPF in Erscheinung treten können.

ILD-Entitäten, die einen progredient fibrosierenden Phänotyp aufweisen oder entwickeln können, sind farblich hinterlegt. Die Größe des farbigen Bereichs stellt den geschätzten Anteil der Patientinnen und Patienten *innerhalb* der jeweiligen Entität dar, die eine PPF entwickeln. Die Einordnung der Inzidenzen wird im Abschnitt 3.2.3 vorgenommen.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Diagnostik

Die Diagnose der PPF ist komplex [26, 27]. Da sich die progredient fibrosierende ILD ausgehend von unterschiedlichen Grunderkrankungen entwickeln kann oder mit anderen Lungenerkrankungen verwechselt werden kann, kommt der Differenzialdiagnostik eine besondere Bedeutung zu. Nach aktueller Evidenz gibt es mehrere Krankheitsbilder, bei denen eine tatsächlich vorliegende ILD häufig übersehen oder als andere Atemwegserkrankung fehlgedeutet wird. Dies führt nicht selten zu verspäteter Diagnose und unnötigen Therapieversuchen [28-31]. Die wichtigsten Erkrankungen bzw. klinischen Situationen, bei denen eine ILD häufig nicht erkannt und oder als anderes Atemwegsleiden fehlgedeutet wird, sind insbesondere die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), das Asthma bronchiale, die HP, die Sarkoidose und die medikamenteninduzierte Pneumonitis oder toxische Lungenschädigung [31, 32]. Daher ist es wichtig, dass die differenzialdiagnostische Abklärung einer ILD in den entsprechenden Leitlinien häufig interferierender anderer Erkrankungen prominent und explizit verankert wird, um eine Fehldiagnose oder eine Verzögerung der ILD-Diagnose zu vermeiden.

Die ILD-Diagnostik erfolgt idealerweise im Rahmen eines multidisziplinären ILD-Boards unter Einbeziehung von Expertinnen und Experten der Pneumologie, Rheumatologie, Radiologie und Pathologie [33].

Eine wichtige Rolle im Rahmen der Differenzialdiagnose spielen Anamnese, Raucherstatus, Messung der Lungenfunktion (Forcierte Vitalkapazität [FVC], Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität [DL_{CO}; Synonym für Transferfaktor der Lunge - TLC]), bildgebende Verfahren

(Hochauflösende Computertomographie [HRCT]), serologische Untersuchung, gegebenenfalls Bronchoskopie mit BAL und falls erforderlich eine Lungenbiopsie [17, 34, 35].

Lungenfunktionstests

ILD-Patientinnen und -Patienten zeigen pulmonale restriktive Ventilationsstörungen, die durch eine verminderte FVC und DL_{CO} erkennbar werden [36].

Die FVC gibt das Lungenvolumen zwischen maximaler Einatmung und maximaler forcierter Ausatmung an und hat sich in vielen ILD-Studien und der klinischen Praxis als zuverlässiger Indikator für die Krankheitsprogression bewährt [36].

Die DL_{CO} ist meist schon vor der FVC eingeschränkt und dient als früher Indikator für Erkrankungen wie die IPF [36, 37]. Die DL_{CO} wird in ml/min/mm Hg oder mmol/min/kPa angegeben und beschreibt das Volumen an CO (in ml), das pro Minute für jede Druckdifferenzeinheit (in mm Hg) über die gesamte funktionelle Gasaustauschfläche der Lunge übertragen wird [37].

Radiologische Untersuchung

Bei chronisch fibrosierenden Lungenerkrankungen sind in der HRCT als charakteristische Befunde feine retikuläre Verschattungen (Retikulationen), und – in gewissem Umfang – milchglasartige Dichteanhebungen (Milchglastrübungen), Traktionsbronchiektasen (als Ausdruck der stattgefundenen Vernarbung) und/oder sogenannte Honigwabenstrukturen („Honeycombing“) erkennbar [38].

Wichtige radiologische Muster für fibrotisches Geschehen sind das UIP-Muster sowie das NSIP-Muster [23, 38]. Das klassische UIP-Muster ist durch Retikulationen mit basaler und subpleuraler Betonung, Honigwaben und Traktionsbronchiektasen gekennzeichnet. Es ist charakteristisch für die IPF und wird als Goldstandard für eine gesicherte IPF-Diagnose herangezogen [23, 34, 39, 40], kann aber auch bei anderen ILD auftreten [38].

Zentrale Zeichen des NSIP-Musters sind ausgedehnte Milchglasveränderungen als Ausdruck einer Fibrose unterhalb der Auflösungsgrenze der konventionellen HRCT oder einer ausgedehnten inflammatorischen Reaktion. Weiterhin können Retikulationen, Traktionsbronchiektasen sowie geringfügige Honigwaben vorkommen, sie sind jedoch nicht obligat. Das NSIP-Muster tritt verstärkt bei einer idiopathischen NSIP, einer EAA bzw. HP oder einer RA-ILD auf [38].

Diagnostische Kriterien für die PPF

Zur Feststellung eines progredient fibrosierenden Verlaufs einer bestehenden ILD und somit der Diagnostizierung einer PPF, wurden von den Fachgesellschaften entsprechende Kriterien erarbeitet.

Gemäß der aktuellen internationalen Praxisleitlinie der ATS/ERS/Japanese Respiratory Society (JRS)/Latin American Thoracic Association (ALAT) müssen für die Diagnose PPF mindestens zwei der folgenden drei Hauptkriterien jeweils innerhalb eines Jahres erfüllt sein [23]:

1. Verschlechterung der respiratorischen Symptome

2. Nachweis einer Krankheitsprogression anhand der Lungenfunktion (eines der folgenden Kriterien muss erfüllt sein):
    - Absoluter Abfall der FVC ≥5% des Sollwertes
    - Absoluter Abfall der DL_{CO} (Hb-korrigiert) ≥10% des Sollwertes
3. Radiologischer Nachweis der Krankheitsprogression (mindestens eines der folgenden Kriterien muss erfüllt sein):
    - Zunahme von Ausmaß oder Schweregrad von Traktionsbronchi(ol)ektasen
    - Neu auftretende Milchglastrübungen mit Traktionsbronchiektasen
    - Neu auftretende feine Retikulationen
    - Zunahme von Ausmaß oder Deutlichkeit von Retikulationen
    - Neuauftreten oder Zunahme von Honigwaben
    - Zunehmender Volumenverlust von Lungenlappen

Aus Sicht der deutschen Leitliniengruppe sei die international vorgeschlagene Definition der Progression zu eng gefasst, da wichtige klinische Indikatoren der Progression außer Acht gelassen würden. Zudem könne eine Lungenfunktionsprüfung zur Erfüllung der funktionellen Kriterien bei einigen Patientinnen und Patienten nicht mehr durchgeführt werden, wie z. B. nach Auftreten einer Exazerbation, obwohl eindeutig eine Progression vorliege [21]. Aus Sicht der deutschen Leitliniengruppe müssen für die Einleitung einer antifibrotischen Therapie bei PPF folgende Kriterien erfüllt sein [21]:

1. Im HRCT muss eine fibrosierende ILD vorliegen, die mindestens 10% des Lungenparenchyms erfasst hat.
2. Für den Nachweis der Progression muss eine klinische, funktionelle oder röntgenmorphologische Verschlechterung während eines angemessenen Zeitraums innerhalb von 24 Monaten vorliegen. In Anlehnung an die Zulassungs-relevante INBUILD®-Studie gelten orientierend folgende Kriterien:

    entweder ein relativer Abfall der FVC ≥10%

    oder der Nachweis von **mindestens zwei** der folgenden Kriterien:

    1. Zunahme der respiratorischen Symptome
    2. Relativer FVC-Abfall von ≥ 5% des Sollwertes
    3. Zunahme der radiologischen Fibrosezeichen im HRCT, definiert als:
        - Zunahme von Ausmaß oder Schweregrad von Traktionsbronchi(ol)ektasen
        - Neu auftretende Milchglastrübung mit Traktionsbronchiektasen
        - Neu auftretende feine Retikulationen
        - Zunahme von Ausmaß oder Deutlichkeit von Retikulationen
        - Neuauftreten oder Zunahme von Honigwaben

- Zunehmender Volumenverlust von Lungenlappen

4. Absoluter Abfall der DL_{CO} um ≥15% des Sollwertes
5. Einleitung einer Langzeitsauerstofftherapie bei Belastung oder in Ruhe oder dauerhafte Steigerung des Sauerstoffflusses einer bereits bestehenden Langzeit-Sauerstofftherapie um mindestens 1 l/min nach Maßgabe der aktuellen Langzeit-Sauerstofftherapie Leitlinie.
6. Stationäre Behandlung in Folge zunehmender Atembeschwerden bzw. wegen einer akuten Exazerbation der ILD.
7. Abnahme der Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest (6 MWT) um ≥50 m oder 20% und/oder Abnahme der minimalen Sauerstoffsättigung während des 6 MWT um >5% und unter 88% absolut bei Raumluftatmung bzw. konstanter Sauerstoff-flussrate.

Für die klinische Praxis wird die Identifizierung von Patientinnen und Patienten mit PPF basierend auf HRCT, FVC und Symptomatik als pragmatischer Ansatz beschrieben [41]. Er setzt auf eine ganzheitliche klinische Beurteilung ohne starre Kriterien und rückt den Fokus weg von quantitativen Grenzwerten hin zu einer multidimensionalen, patientenzentrierten Einschätzung des Krankheitsverlaufs.

Symptomatik, Krankheitsverlauf und Prognose

Progredient fibrosierende ILD sind durch einen fortschreitenden Verlust der Lungenfunktion, eine Zunahme von Krankheitssymptomen, Einschränkungen der Lebensqualität sowie eine erhöhte Mortalität gekennzeichnet [13-15].

Symptomatik

Leitsymptome sind zunehmende Atemnot (Dyspnoe), Husten, eingeschränkte Leistungs-fähigkeit und Müdigkeit/Erschöpfung (Fatigue). Aufgrund der fortschreitenden Vernarbung des Lungengewebes kommt es nicht nur zu einer verminderten Diffusionskapazität, sondern auch zu einer eingeschränkten Elastizität der Lunge, sodass die Atmung immer mühsamer wird und eine erhebliche Atemanstrengung der Patientinnen und Patienten erfordert. Die körperliche Belastbarkeit nimmt ab und einfache Alltagstätigkeiten oder Spaziergänge werden immer beschwerlicher und führen schnell zur Erschöpfung [39, 42-44].

Krankheitsverlauf

Die Abnahme des Lungenvolumens, gemessen als FVC, korreliert sowohl mit dem Fortschreiten der Erkrankung als auch mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko [45-49]. Zahlreiche Studien zeigen, dass eine Verschlechterung der FVC um ≥10% als relevanter Prädiktor für Mortalität anzusehen ist [50-58]. Eine weitere Studie fand dabei für jeden relativen Rückgang der FVC um 2,5% innerhalb von 3 Monaten ein um 15% (unbehandelte Patientinnen und Patienten) bzw. um 20% (behandelte Patientinnen und Patienten) erhöhtes Mortalitätsrisiko [59].

Im Verlauf der Erkrankung kann es als schwerwiegende Komplikation zu einer plötzlichen Verschlechterung der ILD kommen, der akuten ILD-Exazerbation. Leitsymptom ist die plötzliche, klinisch signifikante Verschlechterung der Atemfunktion innerhalb eines Zeitraums von bis zu einem Monat, die nicht durch andere Ursachen wie Herzinsuffizienz oder Volumenüberlastung der Lunge erklärbar ist [60-62]. Weitere Symptome sind Husten, vermehrtes Sputum, Fieber und grippeähnliche Beschwerden [60, 61]. Aufgrund der akut oder potenziell lebensbedrohlichen Situation und der Notwendigkeit für intensive Diagnostik und Therapie (z. B. hochdosierte Steroide, Sauerstoffgabe, ggf. invasive Beatmung) erfolgt die Behandlung fast immer stationär, häufig sogar auf der Intensivstation [63, 64]. Dies stellt einen zusätzlichen Einschnitt in das Leben der Patientinnen und Patienten dar.

Bei der Diagnose der akuten Exazerbation, sind extra-parenchymale Ursachen auszuschließen, wie z. B. Pneumothorax, Pleuraerguss oder Lungenembolie. Im HRCT zeigen sich neue bilaterale Milchglastrübungen oder Konsolidierungen, die sich nicht ausschließlich durch Herzinsuffizienz oder Volumenüberladung erklären lassen.

Akute Exazerbationen können ohne erkennbare äußere Ursache (idiopathisch) auftreten, werden häufig jedoch durch einen Trigger, beispielsweise eine Infektion, ausgelöst [60]. Durch Infektionen ausgelöste Exazerbationen sind seit der Aktualisierung der Diagnosekriterien im Jahr 2016 Teil der medizinischen Definition und machen etwa 20% der akuten Exazerbationen aus, wobei die Rate saisonal auch deutlich höher liegen kann [65-67].

Der primäre Mechanismus während der ILD-Exazerbation ist eine akute Inflammation. Histopathologisch findet sich ein diffuser Alveolarschaden (DAD), häufig mit organisierender Pneumonie. Die akute Exazerbation führt zu zusätzlicher Gewebeschädigung, die im Abheilungsprozess in einer weiteren Fibrosierung der Lunge resultiert („Fibroseschub“).

Bei IPF liegt die jährliche Inzidenz für eine akute Exazerbation bei etwa 5–15% der Patientinnen und Patienten. Nach 3 Jahren haben etwa 25% mindestens eine Exazerbation erlebt. Die Letalität bei hospitalisierten Patientinnen und Patienten aufgrund von akuten Exazerbationen beträgt bis zu 50% [68]. Für PPF liegen Daten aus Studien wie INBUILD® und weiteren Kohortenanalysen vor. In der INBUILD®-Studie (663 Patientinnen und Patienten mit PPF zu gleichen Teilen mit bzw. ohne antifibrotische Therapie; mediane Nachbeobachtung 19 Monate) traten bei 8,7% der Patientinnen und Patienten akute Exazerbationen auf. Die Letalität nach einer akuten Exazerbation lag in der INBUILD®-Studie bei 19% innerhalb 30 Tagen bzw. bei 32% innerhalb 90 Tagen. [62]. In einer anderen Kohorte (133 Patientinnen und Patienten mit PPF ohne antifibrotische Behandlung, mediane Nachbeobachtung 38 Monate) lag die kumulative Inzidenz akuter Exazerbationen bei 12,5% nach 1 Jahr, 30,3% nach 3 Jahren und 38% nach 5 Jahren und es wird ein medianes Überleben von nur etwa 21–30 Monaten berichtet [69].

Akute Exazerbationen bedeuten eine weitere Verschlechterung des ohnehin schon eingeschränkten Gesundheitszustands der Patientinnen und Patienten, markieren oft den Beginn einer beschleunigten Krankheitsprogression und haben einen maßgeblichen Einfluss auf die Sterblichkeit [60].

Prognose

Für Patientinnen und Patienten mit progredient fibrosierenden ILD ist die 5-Jahres-Überlebensrate vergleichsweise gering und sogar in Teilen schlechter als bei vielen Krebserkrankungen, z. B. Kolonkarzinom. Während Krebserkrankungen bei Menschen mittleren Alters seltener zum Tod führen, als noch vor 20 Jahren [70], persistieren trotz zugelassener Therapien für PPF und IPF die hohen Mortalitätsraten [71-76]. Eine aktuelle Auswertung aus dem Eurostat-Datensatz zur IPF berichtet sogar eine Zunahme der Sterblichkeit [77]. Daten einer Metaanalyse von 56.774 Patientinnen und Patienten aus 50 Studien zeigen, dass etwa 50% der IPF-Patientinnen und Patienten innerhalb von 5 Jahren nach der Diagnose sterben [78]. Auch für PPF-Patientinnen und -Patienten werden vergleichbar hohe Mortalitätsraten beschrieben [79-81].

Komorbiditäten

Komorbiditäten spielen bei ILD eine wichtige Rolle für Krankheitsverlauf, Prognose und Lebensqualität der Patientinnen und Patienten.

Typische respiratorische Komorbiditäten von progredient fibrosierender ILD sind beispielsweise die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) und das Lungenemphysem, welche die Atemmechanik zusätzlich beeinträchtigen und die Atemprobleme verstärken. Darüber hinaus besteht für Patientinnen und Patienten mit progredienter fibrosierender ILD ein gesteigertes Risiko für die Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie oder eines Bronchialkarzinoms, die jeweils mit einer signifikant erhöhten Mortalität assoziiert sind [74, 82, 83].

Daneben treten gehäuft auch nicht-atemwegsbezogene Begleiterkrankungen auf, wie kardiovaskuläre und gastrointestinale Erkrankungen und Depressionen [80, 84-86]. Diese können ebenfalls die Symptomatik und die Prognose weiter verschlechtern.

Zusammenfassung

ILD stellen eine komplexe Krankheitsgruppe dar, deren progredient fibrosierende Verlaufsformen eine besondere Herausforderung in der Diagnostik und Therapie darstellen. Die frühzeitige Identifikation einer PPF anhand klinischer, funktioneller und radiologischer Kriterien ist entscheidend für die Prognose. Die Therapie basiert auf antifibrotischen, immunmodulatorischen und antiinflammatorischen Ansätzen sowie einer multidisziplinären Betreuung.

Progredient fibrosierende ILD sind Erkrankungen mit einer hohen Krankheitslast. Bei der PPF handelt es sich um einen Phänotyp, der sich bei ILD unterschiedlicher Grunderkrankungen ausprägen kann. Er ist durch eine zunehmende Fibrosierung, einen schnell fortschreitenden Verlust der Lungenkapazität, eine Verschlechterung der respiratorischen Symptomatik und der Lebensqualität sowie eine erhöhte Mortalität charakterisiert. Die Patientinnen und Patienten leiden insbesondere unter Dyspnoe, Husten, geringer körperlicher Belastbarkeit, Fatigue und akuten Exazerbationen.

Charakterisierung der Zielpopulation

Die Zielpopulation von Nerandomilast umfasst erwachsene Patienten mit PPF.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Sofern Informationen zum therapeutischen Bedarf innerhalb der Erkrankung im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Aktuelle Empfehlungen zur Therapie der PPF

Aktualisierte internationale wie auch nationale Leitlinien zur medikamentösen Therapie der PPF liegen seit dem Jahr 2022 vor [21, 23]. In beiden Leitlinien – der deutschen S2k-Leitlinie sowie der ATS/ERS/JRS/ALAT-Praxisleitlinie – wird die PPF als Phänotyp verstanden, der bei ILD auftreten kann (siehe Abschnitt 3.2.1).

Die Leitlinien unterscheiden im Wesentlichen zwei Behandlungsansätze: Therapien, die sich primär gegen die auslösenden Grunderkrankungen richten (z. B. immunmodulatorische oder antiinflammatorische Ansätze), sowie antifibrotische Therapien, die gezielt auf die pathobiologischen Prozesse der progredienten Fibrosierung abzielen.

Entsprechend soll die Behandlung autoimmuner Grunderkrankungen, wie RA-ILD, SS-ILD, Myositis-assoziierte ILD, SSc-ILD und gemischte Bindegewebskrankheit-assoziierte ILD (MCTD-ILD) gemäß den Empfehlungen der Leitlinien mit einer antiinflammatorischen Therapie erfolgen [21].

Für Patientinnen und Patienten mit nicht-autoimmun bedingten ILD-Formen, wie der EAA bzw. HP oder iNSIP, empfiehlt die S2k-Leitlinie antiinflammatorische Therapien nur dann einzusetzen, wenn Hinweise für die Beteiligung einer entzündlichen Komponente an der Progredienz der Lungenfibrose vorliegen und weitere Maßnahmen, wie z. B. Antigen- oder Expositionskarenz berücksichtigt wurden.

Als gezielt antifibrotische Therapie wurden 2011 Pirfenidon und 2015 Nintedanib zur Behandlung der IPF zugelassen. Ausgehend von den substanziellen Ähnlichkeiten der IPF mit der PPF hinsichtlich Pathogenese, dem klinischen Verlauf und teilweise auch der Histopathologie [21, 23] (siehe Abschnitt 3.2.1) wurden entsprechende klinische Programme aufgesetzt, um die Wirksamkeit und Sicherheit antifibrotisch wirkender Substanzen auch bei Patientinnen und Patienten mit PPF zu untersuchen.

Am 13.07.2020 wurde Nintedanib auch zur Behandlung anderer chronisch progredienter ILD[4] durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) zugelassen. Basierend auf den Ergebnissen der INBUILD®-Studie, in der Nintedanib den jährlichen Verlust an FVC sowie das Risiko für eine akute Exazerbation oder Tod signifikant bei PPF-Patientinnen und Patienten reduzieren konnte [87, 88], erweiterte die deutsche S2k-Leitlinie zur medikamentösen Therapie der IPF ihren Geltungsbereich explizit auf Patientinnen und Patienten mit anderen progredienten ILD-Entitäten, entsprechend den in Abschnitt 3.2.1 genannten diagnostischen Kriterien. Diese Kriterien sind etwas weiter gefasst, als die Kriterien, die von der Praxisleitlinie der ATS/ERS/JRS/ALAT vorgeschlagen werden, und gewährleisten eine pragmatische Abgrenzung von stabil verlaufenden ILD ohne progrediente Fibrosierung [21, 23].

Die derzeit einzige in der Europäischen Union (EU) zugelassene antifibrotische Therapie zur Behandlung der PPF ist Nintedanib. Die Autoren der S2k-Leitlinie sprechen sich in einem einstimmigen Konsensbeschluss dafür aus, dass Patientinnen und Patienten mit PPF – unabhängig von der auslösenden Grunderkrankung – mit Nintedanib behandelt werden sollen.

Eine antifibrotische Therapie soll begonnen werden, wenn andere für die jeweilige Diagnose angemessenen Behandlungen (z. B. anti-inflammatorische Therapie, Expositionskarenz) keine ausreichende Wirksamkeit gezeigt haben. Die individuelle Therapieentscheidung soll im multidisziplinären ILD-Board festgelegt werden [21].

Hinsichtlich der Evidenzqualität führen die Leitlinienautoren aus, dass der Empfehlung unterschiedliche Auswertungen einer einzelnen randomisierten Studie (INBUILD®) zugrunde liegen. Weiter merken die Autoren an, dass zum Zeitpunkt der Aktualisierung der S2k-Leitlinie keine ausreichenden Daten vorliegen, die einen zielgerichteten Ansatz in Abhängigkeit vom Subtyp der ILD unterstützen würden und verweisen darauf, dass die internationale Leitlinie daher Forschungsinitiativen empfiehlt, um die Wirkung von Nintedanib bei Patienten mit PF-ILD[4] bei verschiedenen ILD-Entitäten zu untersuchen [21].

Pirfenidon, obwohl ebenfalls antifibrotisch wirksam, ist im Anwendungsgebiet der PPF nicht zugelassen. Die S2k-Leitlinie sieht einen Off-Label-Einsatz von Pirfenidon nur dann als Option vor, wenn unter Nintedanib nicht beherrschbare Nebenwirkungen auftreten oder es zu einer unverminderten Krankheitsprogression kommt [21]. Eine Kombinationstherapie mit Nintedanib und Pirfenidon wird nicht empfohlen.

Die Tatsachen, dass bislang lediglich ein zugelassener antifibrotischer Wirkstoff für die Behandlung der PPF verfügbar ist und dass die S2k-Leitlinie auch Off-Label-Therapien berücksichtigt, verdeutlicht die limitierten therapeutischen Optionen im vorliegenden Erkrankungskomplex der PPF.

[4] Der Begriff progrediente pulmonale Fibrose (PPF) ist synonym zum Begriff progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankung (PF-ILD) zu verstehen. Die Bezeichnung PPF entspricht der aktuellen vorgeschlagenen Nomenklatur [21] und wird im vorliegenden Dossier primär verwendet. Aus zulassungshistorischen Gründen wird die IPF, die als Modellerkrankung einer progredient fibrosierenden ILD gilt, nicht als Teil der Indikation PPF betrachtet. Im vorliegenden Dossier wird diese Konvention übernommen.

Therapeutischer Bedarf

PPF ist eine fortschreitende, unheilbare Erkrankung, die bei der Mehrheit der Erkrankten innerhalb weniger Jahre zum Tod führt [89-92]. Im Krankheitsverlauf leiden die Patientinnen und Patienten unter einer zunehmenden Symptomlast und haben ein hohes Risiko für schwerwiegende Komplikationen, z. B. in Form akuter Exazerbationen, die mit hoher Sterblichkeit einhergehen (siehe Abschnitt 3.2.1).

Derzeit liegen für die PPF noch keine umfassenden Real-World-Daten zur Sterblichkeit nach Zulassung von Nintedanib vor. Die vorliegende Evidenz zeigt über die unterschiedlichen Kriterien zur Definition einer PPF und unabhängig der zugrundeliegenden ILD grundsätzlich, dass der klinische Verlauf zwischen PPF und IPF sehr ähnlich ist [13-15] (siehe Abschnitt 3.2.1). Näherungsweise könnten somit Annahmen zur Sterblichkeit unter antifibrotischer Therapie von IPF auf PPF übertragen werden. Entsprechende mediane Überlebenszeiten ab dem Zeitpunkt der Diagnosestellung für IPF liegen ohne antifibrotische Therapie bei 3-4 Jahren [89, 90]. Demgegenüber werden für Kohorten, die antifibrotisch behandelt werden, mediane Überlebenszeiten von 4,5-6 Jahren berichtet [91, 92]. Spezifisch für die PPF fand sich in einer Beobachtungsstudie aus Großbritannien ein Anteil von 80% überlebenden Patientinnen und Patienten nach 12-monatiger Therapie mit Nintedanib [93].

Die verfügbaren Daten, die auch Zahlen aus Europa umfassen, zeigen, dass sich durch die Einführung antifibrotischer Wirkstoffe die Prognose von Patientinnen und Patienten mit progredient fibrosierenden ILD verbessert hat; dennoch bleibt die Sterblichkeit weiterhin hoch [72-77].

Zudem existiert mit Nintedanib derzeit nur eine einzige zugelassene Therapieoption zur Behandlung der PPF und es fehlen wirksame und gut untersuchte Therapiealternativen. Entsprechend besteht, wie auch im European Public Assessment Report (EPAR) beschrieben, nach wie vor ein sehr hoher therapeutischer Bedarf für Therapiealternativen zu Nintedanib und für neue Wirkansätze, die das Fortschreiten der PPF verhindern oder verlangsamen können und die Sterblichkeit senken. Aktuell werden neue Therapieansätze untersucht, die auf andere Signalwege und Zelltypen (Immun- und Epithelzellen) abzielen und so möglicherweise die Behandlungsoptionen erweitern können [94].

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Nerandomilast

Mit Nerandomilast wurde eine neue wirksame und gut verträgliche Therapie entwickelt, die eine bestehende Lücke in der Behandlung der PPF schließen kann.

Nerandomilast ist ein neuer, oral verabreichter, selektiver Inhibitor des Isoenzyms Phosphodiesterase 4B (PDE4B), der immunmodulatorische, antifibrotische sowie positive mikrovaskuläre Effekte aufweist (siehe Modul 2) – und erweitert die therapeutischen Möglichkeiten gegenüber dem einzigen bisher zugelassenen Wirkstoff Nintedanib (Tyrosinkinaseinhibitor) um ein neues Wirkprinzip. In der Phase-III Zulassungsstudie FIBRONEER®-ILD zeigt sich die Wirksamkeit von Nerandomilast über verschiedene klinische Endpunkte hinweg, bei einem positiven Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil. Ein Vorteil der Therapie mit Nerandomilast ist, dass bei der Behandlung unter Nerandomilast keine Notwendigkeit einer regelmäßigen Leberüberwachung besteht – im Gegensatz zur Behandlung unter Nintedanib, wo dies

notwendig ist. Dabei wird unter der Therapie mit Nerandomilast – sowohl für beide Dosierungsarme (9 mg und 18 mg) als auch in den Teilpopulationen mit Nintedanib-Hintergrundtherapie bzw. ohne Nintedanib-Hintergrundtherapie - gegenüber dem Vergleichsarm eine signifikante Reduktion des Lungenfunktionsverlustes erreicht [95]. Darüber hinaus ist die Gesamtsterblichkeit in beiden Dosierungsarmen signifikant niedriger als im Kontrollarm.

Diese Vorteile zeigen sich nicht nur in der Gesamtpopulation der Studie FIBRONEER®-ILD, sondern auch in den Dossieranalysen - jeweils in den einzelnen Teilpopulationen mit Nintedanib-Hintergrundtherapie bzw. ohne Nintedanib-Hintergrundtherapie (siehe Modul 4). Für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten ohne Nintedanib-Hintergrundtherapie wurde im Rahmen der Nutzenbewertung zudem ein ergänzender indirekter Vergleich gegenüber Nintedanib durchgeführt, dessen Ergebnisse auf ein höheres Wirksamkeitspotenzial von Nerandomilast gegenüber Nintedanib hinweisen bei signifikant besserer Verträglichkeit (siehe Modul 4).

Mit Nerandomilast steht im Anwendungsgebiet der PPF erstmals eine Therapie zur Verfügung, für die eine signifikante Senkung der Sterblichkeit nachgewiesen wurde – unabhängig von einer zusätzlichen Behandlung mit Nintedanib (siehe Modul 4). Damit stellt Nerandomilast mit seinem neuen Wirkprinzip einerseits für Patientinnen und Patienten, die bereits mit Nintedanib behandelt werden, eine lebensverlängernde Erweiterung ihrer bisherigen Therapie dar. Aber auch Patientinnen und Patienten, für die eine Behandlung mit Nintedanib nicht (mehr) infrage kommt, erfahren durch die Behandlung mit Nerandomilast eine signifikante Verringerung ihres Mortalitätsrisikos. Aufgrund der guten Verträglichkeit und der positiven Tendenzen aus dem ergänzend durchgeführten indirekten Vergleich gegenüber Nintedanib lässt sich ableiten, dass Nerandomilast zudem eine vielversprechende Therapieoption zur Initialtherapie von Patientinnen und Patienten mit PPF bietet.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung beziehungsweise der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (zum Beispiel Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht beziehungsweise andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Dem Krankheitsbild der PPF liegen eine Vielzahl unterschiedlicher Entitäten von Erkrankungen des Lungenparenchyms zugrunde (siehe Abschnitt 3.2.1). Diese bis zu 200 Krankheitsentitäten treten für sich genommen allesamt selten, mitunter sogar sehr selten auf. Angesichts der niedrigen Prävalenz ist die Evidenzlage zur Epidemiologie der PPF in Deutschland durch eine limitierte Datenbasis gekennzeichnet. Dieser Umstand bestätigte sich

bereits im Rahmen einer systematischen Recherche für ein zurückliegendes Verfahren zum Wirkstoff Nintedanib im Anwendungsgebiet PF-ILD[5] [96]. Die Ergebnisse dieser Recherche ließen zwar eine Quantifizierung der Population im Anwendungsgebiet zu, die jedoch aufgrund von Lücken in der vorliegenden Evidenz mit entsprechenden Unsicherheiten verbunden war. Seit der Zulassung von Nintedanib im Anwendungsgebiet PF-ILD[5] wurde eine weitere Quelle veröffentlicht, die eine direkte Quantifikation der Inzidenz und Prävalenz der PPF für Frankreich zum Ziel hat [80]. Aufgrund der Ähnlichkeit der beiden Länder bezüglich demografischer Faktoren und hinsichtlich der leistungsstarken Gesundheitssysteme, erlaubt diese Publikation eine aktuellere Quantifikation der Zielpopulation von Nerandomilast im Anwendungsgebiet PPF, als dies im Verfahren zu Nintedanib möglich war.

Dennoch bleibt die Evidenzlage spezifisch für Deutschland limitiert, sodass für das vorliegende Dossier, zusätzlich zum literaturbasierten Ansatz, eigens eine Routinedatenanalyse zur Ableitung der Zielpopulation vorgenommen wurde (siehe Abschnitt 3.2.4).

Prävalenz und Inzidenz der PPF (literaturbasierter Ansatz)

Prävalenz und Inzidenz der PPF in Frankreich (anhand Nasser et al.)

Die Studie von Nasser et al. ist eine nicht-interventionelle, longitudinale, retrospektive Kohortenstudie unter Verwendung von Routinedaten der französischen nationalen Gesundheitsdatenbank Système National des Données de Santé (SNDS) [80]. Die Datenbank des SNDS deckt rund 98,8% der französischen Bevölkerung sowohl aus dem ambulanten als auch dem stationären Versorgungsbereich ab und ist somit in einem hohen Maß repräsentativ für Frankreich. Die enthaltenen Daten umfassen dabei unter anderem Diagnosen nach ICD-10, Angaben zu Hospitalisierungen und Sterblichkeit sowie medizinische Leistungen und demografische Charakteristika der versicherten Personen. Die Auswertung der Daten umfasst den Zeitraum der Jahre 2010 bis 2017.

Die Autoren um Nasser et al. schlossen dabei Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 20 Jahren mit ILD in die Analyse ein, wobei Fälle von IPF explizit nicht umfasst waren. Grundlage der Auswahl der für die PPF relevanten Patientenpopulation war ein algorithmusbasierter Auswahlprozess unter Verwendung von Diagnosecodes und Versorgungsdaten (siehe Abbildung 1 der Publikation sowie die Tabellen S1, S2 und S3 der zusätzlichen Information für eine detaillierte Beschreibung der angewandten Kriterien):

- Schritt 1: Identifikation von Patientinnen und Patienten mit fibrosierenden ILD anhand spezifischer ICD-10-Codes (siehe Tabellen S1, S2 und S3 der der Publikation von Nasser et al.)

[5] Der Begriff PF-ILD ist synonym zum Begriff PPF zu verstehen. Die Bezeichnung PPF entspricht der aktuellen vorgeschlagenen Nomenklatur [21].

- Schritt 2: Ausschluss von Patientinnen und Patienten mit IPF anhand definierter Diagnosekriterien sowie anhand der Verordnung antifibrotischer Medikamente

- Schritt 3: Eingrenzung auf Patientinnen und Patienten mit progredient fibrosierendem Phänotyp der ILD anhand von Proxykriterien. Darunter insbesondere Indikatoren einer erhöhten Krankheitsaktivität und Versorgungsintensität innerhalb eines definierten Zeitraums, wie eine erhöhte Anzahl pulmonologischer Konsultationen und Lungenfunktionstests, wiederholte CT-Untersuchungen des Brustkorbs, der Einsatz von Sauerstofftherapie, respiratorisch bedingte Hospitalisierungen im Rahmen intensivmedizinischer Maßnahmen, Lungentransplantation oder palliative Versorgung (ausgenommen für onkologische Erkrankungen).

Als Indexdatum wurde durch die Autoren der Zeitpunkt des erstmaligen Auftretens eines Progressionskriteriums definiert. Um im Rahmen der Inzidenz berücksichtigt zu werden, durften in den zwei Jahren vor dem Indexdatum keine Hinweise auf eine progredient fibrosierende ILD vorliegen. Prävalente Fälle umfassten alle Patienten, die im jeweiligen Kalenderjahr die Kriterien für eine progrediente fibrosierende ILD erfüllten. Dies konnte auch auf mehrere Jahre zutreffen.

Auf Basis der Auswertung zeigte sich für das jüngste berücksichtigte Berichtsjahr 2016 eine Prävalenz der PPF in von 19,4 Fällen pro 100.000 Personen (siehe Tabelle S4 der zusätzlichen Information der Publikation) bzw. eine Inzidenz von 4,6 pro 100.000 Personen (siehe Tabelle S4 der zusätzlichen Information der Publikation).

Inzidenz und Prävalenz der ILD (weitere Quellen)

Zur Inzidenz und Prävalenz der ILD in Deutschland liegt eine Originalarbeit von Schwarzkopf et al. vor [97].

Schwarzkopf et al.2018 [97]

Die Autoren um Schwarzkopf et al. analysierten retrospektiv Versichertendaten der Allgemeinen Ortskrankenkasse (AOK) in Deutschland zwischen 2009 und 2014 und geben dabei auch Zahlen zur Inzidenz und Prävalenz der ILD an. Um das Risiko falsch positiver Diagnosen zu reduzieren, wurden Patientinnen und Patienten von der Analyse ausgeschlossen, deren Diagnose nicht in einer Klinik oder in einer Fachpraxis der inneren Medizin, Pneumologie oder Rheumatologie durchgeführt worden war. Ebenso wurden Patientinnen und Patienten nicht in die Analyse eingeschlossen, die nicht mindestens einem relevanten diagnostischen Verfahren (Bronchoskopie, Thorax CT, pulmonale Funktionstest, Antikörper Suchtests) zur Sicherung der Diagnose der ILD unterzogen worden waren. Patientinnen und Patienten ohne eindeutigen Befund wurden ebenfalls ausgeschlossen, sowie alle Patientinnen und Patienten, bei denen mehrere Entitäten der ILD diagnostiziert wurden. Schließlich wurden auch alle Patientinnen und Patienten mit unvollständigen demographischen Angaben ausgeschlossen, ebenso wie die Patientinnen und Patienten, die im Beobachtungszeitraum nicht kontinuierlich bei der AOK versichert waren oder in 2014 zum ersten Mal mit ILD diagnostiziert wurden [97].

Die oben beschriebene finale Kohorte in der Publikation von Schwarzkopf et al. besteht aus 36.821 inzidenten sowie 21.543 prävalenten Patientinnen und Patienten mit ILD in der AOK, wobei inzidente Patientinnen und Patienten definiert waren als Patientinnen und Patienten mit ILD und einer mindestens 12-monatigen vorausgegangenen Beobachtungszeit ohne entsprechende Diagnose. Verbliebene Patientinnen und Patienten wurden der prävalenten Gruppe zugerechnet. Unter Berücksichtigung der jeweiligen Anzahl an AOK-Versicherten bzw. aller Versicherten in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) der Jahre 2014 und 2018 lassen sich für das Jahr 2018 64.428 Patientinnen und Patienten mit bereits länger bestehender ILD in der GKV in Deutschland ableiten [96]. Dies entspricht einer Rate zur Prävalenz von 89 Patientinnen und Patienten pro 100.000 Personen. Aufgrund des Umstandes, dass in der zugrundeliegenden Analyse die Mortalität nicht berücksichtigt wurde, könnte es sich bei dieser Rate jedoch um eine Überschätzung handeln. Für die Inzidenz der ILD ergeben sich aus der Studie von Schwarzkopf et al. 7.364 jährlich neudiagnostizierte Patientinnen und Patienten mit ILD im Zeitraum von 2009-2013. Bezogen auf die Zahl der AOK-Versicherten im Jahr 2015 entspricht dies einer Inzidenzrate von 30,3 Patientinnen und Patienten mit ILD pro 100.000 Personen [96, 97].

Anteile der Entitäten, die einen progredient fibrosierenden Verlauf aufweisen können (weitere Quellen)

Innerhalb der ILD weisen einige ILD-Subtypen eine höhere Wahrscheinlichkeit auf, einen progredient fibrosierenden Phänotyp auszubilden als andere (siehe Abschnitt 3.2.1). ILD-Entitäten, für die grundsätzlich davon ausgegangen werden kann, dass sie regelmäßig zu einem progredient fibrosierenden Phänotyp führen können, umfassen u. a.:

- idiopathische nicht-spezifische interstitielle Pneumonie (iNSIP)
- desquamative interstitielle Pneumonie (DIP)
- idiopathische interstitielle Pneumonien (IIP)
- autoimmune ILD
  - interstitielle Pneumonie mit autoimmunen Merkmalen (IPAF)
  - Bindegewebskrankheiten-assoziierte ILD (CTD-ILD)
    - systemische Sklerose-assoziierte ILD (SSc-ILD)
    - rheumatoide Arthritis-assoziierte ILD (RA-ILD)
    - andere Bindegewebskrankheiten-assoziierte ILD
      - Polymyositis- und Dermatomyositis-assoziierte ILD (PM/DM-ILD)
      - gemischte Bindegewebskrankheit-assoziierte ILD (MCTD-ILD)
      - Sjögren-Syndrom-assoziierte ILD (SS-ILD)
      - systemischer Lupus erythematodes-assoziierte ILD (SLE-ILD)
- exogen allergische Alveolitis (EAA) bzw. Hypersensitivitätspneumonitis (HP)]

- Sarkoidose
- andere ILD: andere Expositions-assoziierte ILD: Pneumoconiosis

Spezifisch für Deutschland liegen einerseits mit den Auswertungen des EXCITING-ILD-Registers [98] sowie andererseits mit den Auswertungen von Schwarzkopf et al. [97] zwei große Erhebungen vor, denen der Anteil einiger dieser Entitäten entnommen werden kann.

Beim EXCITING-ILD-Register handelt es sich um ein multizentrisches, nicht-interventionelles, prospektives Erkrankungsregister für ILD. Die Analyse von Buschulte et al. auf Basis dieses Registers umfasste 601 ILD-Patientinnen und Patienten aus Deutschland [98]. Die Auswertung von Schwarzkopf et al. entspricht der bereits oben beschriebenen Publikation [97]. Aus diesen beiden Analysen ergeben sich die in Tabelle 3-1 dargestellten Anteile an ILD-Entitäten, die einen progredient fibrosierenden Verlauf nehmen können.

Tabelle 3-1: Anteile der potenziell progredient fibrosierenden ILD-Entitäten

ILD-Entität	**Anteil nach Buschulte et al., 2024[98]**	**Anteil nach schwarzkopf et al., 2018[97]**
Non-IPF IIP:		
Idiopathische nicht-spezifische interstitielle Pneumonie (iNSIP)	7,0%	-
Desquamative interstitielle Pneumonie (DIP)	0,8%	-
Nicht-klassifizierbare IIP	5,7%	-
Autoimmun-ILD:		
Bindegewebskrankheiten-assoziierte ILD (CTD-ILD)	7,2%	3,1%
Systemische Sklerose-assoziierte ILD (SSc-ILD)	-	-
Rheumatoide Arthritis-assoziierte ILD (RA-ILD)	-	-
andere Bindegewebskrankheiten-assoziierte ILD	-	-
Polymyositis- und Dermatomyositis-assoziierte ILD (PM/DM-ILD)	-	-
Gemischte Bindegewebskrankheit-assoziierte ILD (MCTD-ILD)	-	-
Sjögren-Syndrom-assoziierte ILD (SS-ILD)	-	-
Systemischer Lupus erythematodes-assoziierte ILD (SLE-ILD)	-	-
Exogen allergische Alveolitis (EAA) bzw. Hypersensitivitätspneumonitis (HP)	9,7%	2,6%
Sarkoidose	26,6%	24,7
andere Expositions-assoziierte ILD:		
Pneumoconiosis	1,8%	4,3%
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Die voraussichtlich häufigsten ILD-Entitäten in Deutschland, die grundsätzlich zu einem progredient fibrosierenden Phänotyp führen können, sind demnach die Sarkoidose (24,7-26,6%), die iNSIP (7%), die Gruppe der CTD-ILD (3,1-7,2%) sowie die EAA bzw. HP (2,6-9,7%).

In Tabelle 3-2 werden die genäherten absoluten Fallzahlen unter GKV-Versicherten zur Prävalenz und Inzidenz der ILD-Entitäten, die grundsätzlich zu einem progredient fibrosierenden Phänotyp führen können, für das Jahr 2025 dargestellt. Dies erfolgt unter der Annahme, dass sowohl die oben hergeleiteten Prävalenz- und Inzidenzraten als auch die Verteilung auf die Einzelentitäten für das Jahr 2025 herangezogen werden können. In diesem Zusammenhang muss erwähnt werden, dass viele der ILD-Entitäten mit einer hohen Sterblichkeit einhergehen können (siehe Abschnitt 3.2.1). Da die Mortalität in der Studie von Schwarzkopf et al. bei der Ableitung der prävalenten GKV-Patientinnen und Patienten nicht abgebildet wurde, ist von einer möglichen Überschätzung der in Tabelle 3-2 dargestellten Fallzahlen zur Prävalenz auszugehen.

Tabelle 3-2: Anzahl der GKV-Patientinnen und Patienten mit potenziell progredient fibrosierenden ILD-Entitäten

ILD-Entität	**Prävalenz[a]**	**Inzidenz[b]**
Non-IPF IIP:		
Idiopathische nicht-spezifische interstitielle Pneumonie (iNSIP)	3.942	1.342
Desquamative interstitielle Pneumonie (DIP)	451	153
Nicht-klassifizierbare IIP	3.210	1.093
Autoimmun-ILD:		
Bindegewebskrankheiten-assoziierte ILD (CTD-ILD)	1.746-4.055	594-1.380
Exogen allergische Alveolitis (EAA) bzw. Hypersensitivitätspneumonitis (HP)	1.464-5.463	498-1.860
Sarkoidose	13.910-14.980	4.736-5.100
andere Expositions-assoziierte ILD:		
Pneumoconiosis	1.014-2.422	345-824

a: Ausgehend von 63.276.110 erwachsenen GKV-Versicherten im Jahr 2025 und einer Prävalenzrate von 89 Patientinnen und Patienten pro 100.000 Personen, ist für das Jahr 2025 von einer absoluten Prävalenz von 56.316 GKV-Patientinnen und Patienten mit ILD in Deutschland auszugehen. Da die Mortalität in der Studie von Schwarzkopf et al. nicht berücksichtigt wurde, stellt diese absolute Fallzahl vrsl. eine Überschätzung dar.
b: Ausgehend von 63.276.110 erwachsenen GKV-Versicherten im Jahr 2025 und einer Inzidenzrate von 30,3 Patientinnen und Patienten pro 100.000 Personen, ist für das Jahr 2025 von einer absoluten Inzidenz von 19.173 GKV-Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter ILD in Deutschland auszugehen.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Anteile der Entitäten, die tatsächlich einen progredient fibrosierenden Phänotyp entwickeln (weitere Quellen)

Zwar ist für alle oben genannten Entitäten davon auszugehen, dass diese grundsätzlich einen progredient fibrosierenden Phänotyp ausbilden können, die Fibrosierung schreitet dabei jedoch

nur bei einem Teil der Patientinnen und Patienten tatsächlich voran. Es liegen jedoch keine Daten vor, die die Wahrscheinlichkeit einer Fibrosierung für die einzelnen Entitäten spezifisch für den deutschen Versorgungskontext berichten. In der aktuellen deutschen S2k-Leitlinie zur Therapie der IPF und PPF wird die jeweilige Wahrscheinlichkeit analog Abbildung 3 (siehe Abschnitt 3.2.1 zusammengefasst [21]. Eine entsprechende Einschätzung gibt auch die Praxisleitlinie der ATS/ERS/JRS/ALAT ab, die in diesem Zusammenhang festhält, dass mit Ausnahme der IPF keine exakten Zahlen zum Anteil der Patientinnen und Patienten vorliegen, anhand derer sich einzelne Entitäten in einem PPF-Phänotyp manifestieren [23].

Ergänzend zu den Leitlinienangaben stehen für einzelne Entitäten weitere Publikationen zur Verfügung, die zusätzliche Informationen zu den Anteilen von Patientinnen und Patienten mit PPF-Phänotyp liefern. So wurde basierend auf einer internationalen Kohorte aus 1664 Patientinnen und Patienten für die vergleichsweise häufig auftretende Sarkoidose ein Anteil von 5% mit PPF-Phänotyp berichtet [99]. Aus unterschiedlichen europäischen Auswertungen existieren zudem Daten für einzelne Subentitäten aus der Gruppe der CTD-ILD [100-107]. Basierend darauf, kann für das Spektrum der CTD-ILD näherungsweise eine Spanne von 20-50% Patientinnen und Patienten mit PPF angenommen werden. Für die übrigen Entitäten liegt zwar keine datenbasierte Evidenz aus Europa vor, jedoch ergab eine internationale Befragung aus dem Jahr 2017 unter fast 500 Fachärztinnen und Fachärzten der Pulmologie, Rheumatologie und inneren Medizin Wahrscheinlichkeiten von 32% für iNSIP, 18% für DIP, 29% für IIP, 18% für IPAF, 21% für EAA bzw. HP und 18% für Pneumoconiosis, einen progredient fibrosierenden Phänotyp auszubilden [12].

Insgesamt zeigt sich eine Evidenzlage, die lediglich eine grobe Abschätzung der Anzahl von Patientinnen und Patienten mit PPF in Deutschland erlaubt, jedoch mit erheblichen Unsicherheiten und einer eingeschränkten Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext einhergeht. Eine auf aktuellen Routinedaten basierende und somit erwartbar verlässlichere Schätzung zur Prävalenz der PPF in Deutschland wird im Rahmen der Herleitung der GKV-Population im Anwendungsgebiet in Abschnitt 3.2.4 beschrieben.

Geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten der ILD und deren Entitäten

Zur Geschlechterverteilung der ILD liegen mit den oben bereits beschriebenen Publikationen von Schwarzkopf et al. und Buschulte et al. zwei Studien aus Deutschland vor [97, 98]. Der dort berichtete Anteil von 56,2% beziehungsweise 60,7% männlichen Patienten zeigt, dass die ILD in Deutschland gleichmäßig über die Geschlechter verteilt ist. Schätzungen zur Geschlechterverteilung für Patientinnen und Patienten mit PPF über unterschiedliche auslösende Entitäten hinweg liegen für Deutschland und Europa nicht vor.

Bezüglich des Alters der Patientinnen und Patienten bei Erstdiagnose der ILD wird in den beiden deutschen Studien ein mittleres Alter von 64,3 Jahren [98] bzw. 66 Jahren [97] berichtet. Das dokumentierte Alter kann durch die Zeit bis zur Diagnosestellung, die Geschwindigkeit der Überweisung in ein spezialisiertes Zentrum sowie die zugrundeliegende Grunderkrankung beeinflusst werden.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-3 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Ergeben sich aus der Bestimmung der Fragestellung für die Nutzenbewertung mehrere Patientengruppen, so geben Sie die Anzahl der Patienten in der GKV je Patientengruppe an. Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel gegebenenfalls an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-3: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	**Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)**	**Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)**
Nerandomilast [108]	13.808 – 22.783[a]	12.276 – 20.254
a: Ausgehend von einem Anteil gesetzlich Versicherter in Deutschland von 88,9% (siehe [109], Seite 24 der Publikation) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-3 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz Erkrankung in Deutschland (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind hier darzustellen und zu begründen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Ergänzend sollten die Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dargestellt und diese als Quelle hinzugefügt werden. Machen Sie auch Angaben zu Unsicherheiten und berücksichtigen Sie diese, wenn möglich, durch Angabe einer Spanne. Ordnen Sie Ihre Angaben, wenn möglich, zu den Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet ein.

Die in Abschnitt 3.2.3 aufgeführten publizierten Quellen erlauben eine erste Einschätzung zur Prävalenz und Inzidenz der PPF in Europa, jedoch ist eine belastbare Quantifizierung der Zielpopulation für Nerandomilast im vorliegenden Anwendungsgebiet aufgrund der lückenhaften Datenlage und des Umstandes, dass einige der identifizierten Publikationen nicht auf deutschen Daten beruhen, mit Unsicherheiten verbunden. Zur weiterführenden Bestimmung der Zielpopulation wurde für das vorliegende Dossier daher eigens eine Routinedatenanalyse basierend auf den aktuellen Daten der gesetzlichen Krankenkassen durchgeführt [110], sodass

in der Gesamtschau mit der oben genannten Literatur die Zielpopulation im Anwendungsgebiet PPF für Nerandomilast abgeleitet werden kann.

Inzidenz und Prävalenz der PPF anhand einer Routinedatenanalyse (Datenbasis)

Die epidemiologische Studie wurde basierend auf Daten der Gesundheitsforen Leipzig GmbH und deren Datenbank Deutsche Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung (DADB) durchgeführt. Die DADB umfasst Abrechnungsdaten zu ca. 4,4 Mio. GKV-versicherten Personen aus 16 unterschiedlichen deutschen Krankenkassen über alle Leistungsbereiche innerhalb eines Zeitraums der Jahre 2013 bis 2024 [111].

Inzidenz und Prävalenz der PPF anhand einer Routinedatenanalyse (Methodik)

Die Auswertung der Abrechnungsdaten erfolgte im Rahmen einer retrospektiven beobachtenden Studie anhand von Querschnitts- und longitudinalen Analysen. Der Beobachtungszeitraum reicht vom 01.01.2013 bis zum 31.12.2024. Personen, die während des Beobachtungszeitraums verstorben sind, wurden im Rahmen der Analyse dennoch berücksichtigt. Die Anzahl der aus der DADB-Datenbank abgeleiteten Patientinnen und Patienten mit PPF wird anschließend auf die GKV-versicherte Bevölkerung in Deutschland hochgerechnet.

Dem vorliegenden Dossier sowie dem Dossier zu Nerandomilast im Anwendungsgebiet IPF liegt der Quantifizierung der Zielpopulation dieselbe Routinedatenanalyse zugrunde. Aus Gründen der Lesbarkeit wird daher an einigen Stellen auf das Dossier im Anwendungsgebiet IPF verwiesen.

Abbildung 4 fasst den Algorithmus zur Ableitung der Zielpopulation von Nerandomilast zusammen. Die einzelnen Ableitungsschritte werden in der Folge beschrieben.

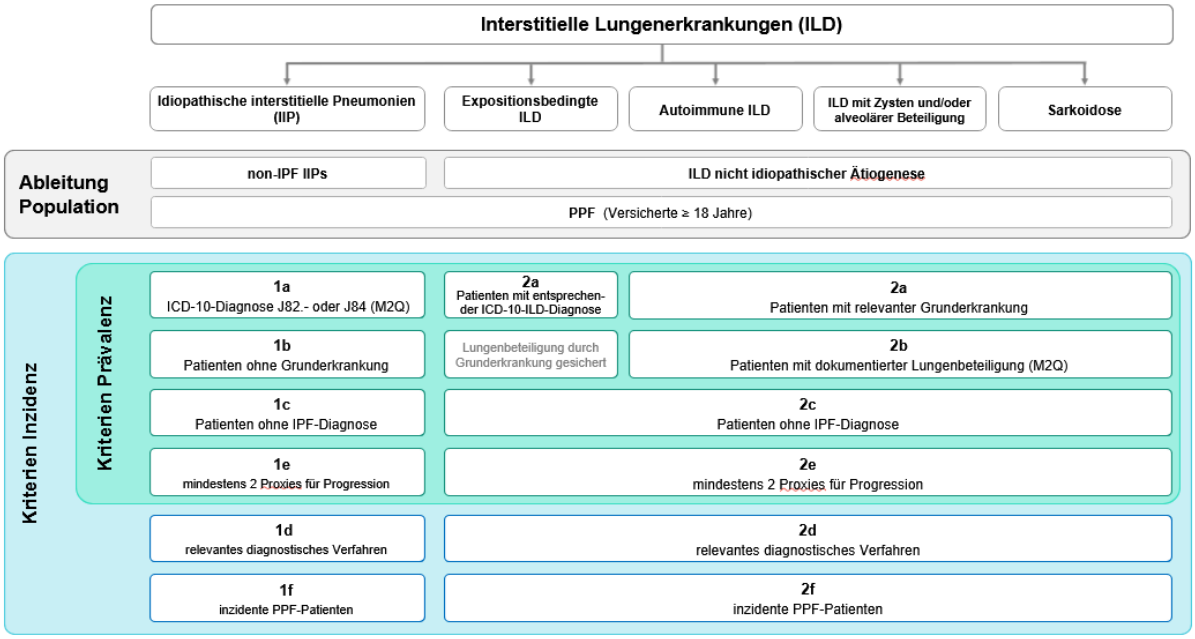


Abbildung 4: Algorithmus zur Ableitung der Zielpopulation von Nerandomilast im Rahmen einer Routinedatenanalyse

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Kriterien zum Erfassen der Inzidenz der PPF

Die Basispopulation zur Ableitung der Inzidenz bestand aus erwachsenen Personen in der DADB, die sowohl während des Berichtsjahres einer ILD-Diagnose mit progredientem Phänotyp als auch in den zwei vorausgehenden sowie dem nachfolgenden Jahr durchgehend versichert waren. Die Basispopulation in der DADB-Datenbank zur Ableitung der Inzidenz der PPF umfasst für das Berichtsjahr 2023 insgesamt 2.273.341 Patientinnen und Patienten.

Für die nachfolgend dargestellte Herleitung der Zielpopulation wird die Population, die grundsätzlich eine PPF ausbilden kann, aus Patientinnen und Patienten zusammengesetzt, die eine IIP – jedoch keine IPF – aufweisen sowie aus Patientinnen und Patienten mit ILD, die nicht den IIP zugewiesen werden.

Um als Berichtsjahr einer ILD-Diagnose mit progredientem Phänotyp einer Patientin oder eines Patienten zur Quantifizierung der Inzidenz berücksichtigt zu werden, mussten Kalenderjahre folgende Kriterien erfüllen:

Kriterien zur Auswahl von Patientinnen und Patienten mit IIP (ohne IPF), die eine PPF aufweisen

<u>Patientinnen und Patienten mit Diagnose nach ICD-10-GM J82.- oder J84 (Kriterium 1a)</u>

Als Berichtsjahr einer IIP-Diagnose (ohne IPF) wurden Jahre eingeschlossen, in denen die jeweilige Person der Basispopulation mindestens eine entsprechende stationäre Primärdiagnose und/oder mindestens zwei bestätigte ambulante Diagnosen der ICD-10-GM Kodierungen J82.- oder J84.- durch eine Lungenfachärztin oder einen Lungenfacharzt in zwei unterschiedlichen Quartalen erhalten hat (**Kriterium 1a**). Im ambulanten Setting wird das Kriterium auch durch zwei unterschiedliche IIP-Diagnosen erfüllt.

<u>Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen einer relevanten Grunderkrankung (Kriterium 1b)</u>

Kalenderjahre, in denen die jeweilige Person der Basispopulation mindestens eine stationäre Primär- oder Sekundärdiagnose und/oder mindestens eine bestätigte ambulante Diagnose für eine der in Tabelle 3-4 genannten Grunderkrankungen für nicht idiopathisch bedingte ILD innerhalb von 365 Tagen vor erfolgter erster IIP-Diagnose (ohne IPF) des Berichtsjahres oder innerhalb des Quartals der ersten erfolgten IIP-Diagnose (ohne IPF) erhalten hat, wurden nicht als Berichtsjahr berücksichtigt (**Kriterium 1b**). Dieses Ausschlusskriterium dient der Abgrenzung von IIP-Diagnosen, die im Rahmen von ILD nicht idiopathischer Ätiogenese gestellt worden sein könnten.

Tabelle 3-4: Grunderkrankungen, die zum Ausbilden einer nicht-idiopathisch bedingten PPF führen können

Grunderkrankung	Operationalisierung anhand ICD-10-GM
Autoimmune ILD[a]	
Rheumatoide Arthritis (RA)	M05.1 *in Kombination mit* J99.0, M05.80, M05.30, M05.89, M05.90, M06.00, M06.09, M06.4, M06.89, M06.9, M12.00
Systemische Sklerose (SSc)	M34.-
Gemischte Bindegewebskrankheit (MCTD)	M35.1
Zugrundeliegende Myositis	M33.0, M33.1, M33.2, M35.8
Sjögren-Syndrom	M35.0
Vaskulitis	M30.1, M31.3, M31.7
Systemischer Lupus Erythematodes (SLE)	M32.-, M35.9
Expositions-assoziierte ILD	
Exogen allergische Alveolitis (EAA) bzw. Hypersensitivitätspneumonitis (HP)	J63.-, J64, J66.- (ausgenommen J66.0 und J66.1)[b], J67.-, J68.-
Arbeitsbedingte ILD – Asbestose, Silikose, Kohlestaub-bedingte ILD, Berylliose, andere	J60, J61.-, J62.8, J63.-, J66.0, J66.1
Medikamenten-induzierte ILD	J70.3, J70.4, J70.8
Strahlen-bedingte ILD	J70.1
Drogenabusus-bedingte ILD	Nicht vorhanden
Post-infektiöse ILD und respiratorische Bronchiolitis-assoziierte ILD (RB-ILD)	Nicht vorhanden
ILD unter Auftreten von Zysten und/oder luftgefüllten Arealen	
Langerhans-Zell-Histiozytose (LCH)[a]	C96.6
Lymphoproliferative ILD und PAP	Nicht vorhanden
Lymphangioleiomyomatose (LAM)	D48.1
Andere	Nicht vorhanden
Sarkoidose	
Sarkoidose[a]	D86.0, D86.2

Quelle: [110]

a: Im Rahmen der Ableitung der PPF mit nicht-idiopathischer Ätiogenese, wird zur Berücksichtigung dieser Grunderkrankung(en) eine Kombination mit erfolgter Diagnose einer Lungenerkrankung vorausgesetzt.

b: Diese Patientinnen und Patienten werden nicht der EAA bzw. HP zugerechnet, wenn sie eine Diagnose J66.0 und/oder J66.1 erhalten haben, auch wenn sie einer weitere Diagnose J66 erhalten haben, da diese beiden ICD-10 GM Kodierungen den arbeitsbedingten ILD untergeordnet sind.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen einer IPF-Diagnose (Kriterium 1c)

Nicht als Berichtsjahr wurden Kalenderjahre berücksichtigt, in denen die jeweilige Patientin oder der jeweilige Patient als prävalent bezüglich des Vorliegens einer IPF bewertet wurde

(**Kriterium 1c**). Die Bewertung, ob Patientinnen und Patienten in einem bestimmten Berichtsjahr prävalent für IPF waren, wurde entsprechend der Beschreibung im Dossier zu Nerandomilast im Anwendungsgebiet IPF vorgenommen.

Patientinnen und Patienten mit Dokumentation eines relevanten diagnostischen Verfahrens (Kriterium 1d)

Als Berichtsjahr einer IIP-Diagnose (ohne IPF) wurden Jahre eingeschlossen, in denen für die jeweilige Person der Basispopulation mindestens eines der diagnostischen Verfahren HRCT (Einheitlicher Bewertungsmaßstab [EBM]: 34330), Lungenbiopsie (Operationen- und Prozedurenschlüssel [OPS]: 1-430; 1-581) oder BAL (OPS: 1-620.01) innerhalb von 365 Tagen vor der ersten erfolgten IIP-Diagnose des Berichtsjahres dokumentiert wurde (**Kriterium 1d**).

Patientinnen und Patienten mit mindestens zwei Ereignissen, die auf einen progredienten Verlauf hinweisen (Kriterium 1e)

Als Berichtsjahr einer IIP-Diagnose (ohne IPF) wurden solche eingeschlossen, in denen innerhalb eines variablen Zeitfensters von 365 Tagen um die IIP-Diagnose (ohne IPF) für die jeweilige Patientin oder den jeweiligen Patienten **mindestens zwei** Ereignisse dokumentiert wurden, die auf einen progredienten Verlauf der IIP schließen lassen („Progressionsereignis“) (**Kriterium 1e**). Die in diesem Zusammenhang berücksichtigten Ereignisse sind in Tabelle 3-5 dargestellt.

Basierend auf der S2k Leitlinie wurden sechs Kriterien identifiziert, die auf einen progredienten Verlauf der IIP schließen lassen und anhand von Kassendaten darstellbar sind. Neuverordnungen von Wirkstoffen der Substanzklassen antifibrotische Wirkstoffe, immunmodulatorische Wirkstoffe oder Biologika wurden als Progressionsereignis definiert (siehe Tabelle 3-6), da diese häufig im Rahmen der Progression einer ILD angewendet werden. Als „innerhalb eines Berichtsjahres neu verordnet“ galten in diesem Zusammenhang solche Verschreibungen, die im vorangegangenen Berichtsjahr nicht verordnet worden waren. Wurde einer dieser Wirkstoffe neu verordnet, war zur Erfüllung von Kriterium 1e noch mindestens ein weiteres Progressionskriterium aus Tabelle 3-5 erforderlich.

Tabelle 3-5: Operationalisierung der Progression einer ILD

Kriterium 1e bzw. 2e: mindestens zwei dokumentierte Ereignisse, die auf einen progredienten Verlauf der IIP schließen lassen („Progressionsereignisse“)	
Progressionsereignis	**Operationalisierung anhand ICD-10-GM, EBM, OPS und Wirkstoffen**
Mindestens eine respiratorisch bedingte Hospitalisierung	ICD-10-GM: J96.-
Mindestens eine Maßnahme im Rahmen einer palliativen Versorgung	ICD-10-GM: Z51.5 EBM: 01425, 01426, 03370 – 03373 OPS: 8-982, 8-98h
Mindestens eine neu aufgetretene Diagnose einer pulmonalen Hypertonie[a,b]	ICD-10-GM: I27.0-
Mindestens eine neue Verordnung einer Langzeit-Sauerstofftherapie[a,c]	ICD-10-GM: J96.10, J96.11, Z99.0 Heilmittelverordnung: Produktgruppe 14
Mindestens eine bzw. zwei CT-Untersuchung der Lungen[d]	OPS: 3-202, 3-222 EBM: 34330
Dokumentation von mindestens einer neuen Verordnung eines Wirkstoffes, der häufig in Zusammenhang mit der Progression einer ILD angewendet wird[a]	In Tabelle 3-6 genannte Wirkstoffe der Wirkstoffklassen antifibrotische Wirkstoffe, immunmodulatorische Wirkstoffe und Biologika

Quelle: [110]

a: Als neu aufgetreten wurden in diesem Zusammenhang solche Diagnosen/Verordnungen gewertet, die während des zuvor gelegenen Berichtsjahres nicht dokumentiert wurden.
b: Nicht als Progressionsereignis gewertet wurden Diagnosen einer pulmonalen Hypertonie, wenn innerhalb desselben Berichtsjahres mindestens eine Diagnose einer autoimmunen ILD gestellt wurde (siehe Tabelle 3-4 für die als autoimmune ILD gewerteten ICD-10-GM Kodierungen).
c: Die Verordnung einer Langzeit-Sauerstofftherapie konnte darüber hinausgehend auch über spezifische sonstige Leistungen identifiziert werden (berücksichtigte Formulierungen siehe [112] im Appendix zu Progressionskriterien).
d: Nach Fachrichtung der behandelnden Ärztin oder des behandelnden Arztes, kann die Anzahl der üblicherweise durchgeführten CT-Untersuchungen abweichen. Bezüglich der Ergebnisse wird daher der Mittelwert aus Patientinnen und Patienten mit einer bzw. zwei CT-Untersuchungen herangezogen.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle 3-6: Wirkstoffe mit häufiger Verordnung im Zusammenhang einer Progression der ILD

Wirkstoff mit entsprechender ATC- bzw. *OPS*-Kodierung
Antifibrotische Wirkstoffe
Pirfenidon: L04AX05 Nintedanib: L01EX09, L01XE31 (bis 2021)
Immunmodulatorische Wirkstoffe
Apremilast: L04AA32 Azathioprin: L04AX01 Cyclosporin: L04AD01 Cyclophosphamid: L01AA01 Everolimus: L01EG02, L01XE10 (bis 2021), L04AH02, L04AA18 (bis 2024), *6-005.8*, *8-83b.0b*, *8-83b.0c* Hydroxychloroquin: P01BA02

Wirkstoff mit entsprechender ATC- bzw. *OPS*-Kodierung
Methotrexat: L01BA01 (bis 2017), L04AX03
Mycophenolat mofetil: L04AA06
Sirolimus: L01EG04, L04AA10 (bis 2024), L04AH01, *8-83b.07*, *8-83b.08*
Tacrolimus: L04AD02, D11AH01, *8-83b.09*
Leflunomid: L04AA13 (bis 2024), L04AK01 (ab 2024)
Sulfasalazin: M01CX02, A07EC01
Biologika
Abatacept: L04AA24, *6-003.s*, *6-003.t*
Adalimumab: L04AB04, *6-001.d*
Baricitinib: L04AA37 (bis 2024), L04AF02 (ab 2024)
Belimumab: L04AG04 (bis 2024), L04AA26, *6-006.6*
Brodalumab: L04AC12, *6-00a.3*
Canakinumab: L04AC08, *6-006.7*
Certolizumab pegol: L04AB05, *6-005.7*
Daclizumab: L04AC01, *6-009.9*
Denosumab: M05BX04
Eculizumab: L04AJ01, L04AA25, *6-003.h*
Efalizumab: L04AA21 (bis 2024), L04AG02
Emapalumab: L04AA39 (bis 2024), L04AG09
Etanercept: L04AB01, *6-002.b*
Filgotinib: L04AA45 (bis 2024), L04AF04
Golimumab: L04AB06, *6-005.2*
Guselkumab: L04AC16, *6-00a.7*
Inebilizumab: L04AA47 (bis 2024), L04AG10, *6-00e.m*
Infliximab: L04AB02, *6-001.e*
Natalizumab: L04AA23 (bis 2024), L04AG03, *6-003.fs*
Obinutuzumab: L01XC15 (bis 2022), L01FA03 (ab 2022), *6-007.j*
Ocrelizumab: L04AA36 (bis 2024), L04AG08, *6-00a.p*, *6-00a.q*
Ofatumumab: L04AA52 (bis 2024), L04AG12 (ab 2024), L01XC10 (bis 2022), L01FA02 (ab 2022), *6-006.4*
Ravulizumab: L04AA43 (bis 2024), L04AJ02, *6-00c.d*
Rilonacept: L04AC04
Risankizumab: L04AC18, *6-00c.e*
Rituximab: L01XC02 (bis 2022), L01FA01, *6-001.h*, *6-001.j*
Sarilumab: L04AC14, *6-00a.g*
Satralizumab: L04AC19, *6-00f.9*
Secukinumab: L04AC10, *6-009.5*
Siltuximab: L04AC11, *6-008.1*
Teprotumumab: L04AA53 (bis 2024), L04AG13
Tildrakizumab: L04AC17, *6-00b.m*
Tocilizumab: L04AC07, *6-005.m*, *6-005.n*
Tofacitinib: L04AA29 (bis 2024), L04AF01 (ab 2024)
Upadacitinib: L04AA44 (bis 2024), L04AF03 (ab 2024)
Ustekinumab: L04AC05, *6-005.p*, *6-005.q*
Vedolizumab: L04AA33 (bis 2024), L04AG05, *6-008.5*

Wirkstoff mit entsprechender ATC- bzw. *OPS*-Kodierung
Quelle: [110] Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Patientinnen und Patienten ohne Diagnose einer ILD mit progredientem Phänotyp vor dem Berichtsjahr 2023 (Kriterium 1f)

Abschließend wurden für die Ableitung der Inzidenz der IIP mit progredientem Phänotyp (ohne IPF) Berichtsjahre nur dann berücksichtigt, wenn die Kriterien 1a-1e nicht bereits im jeweils vorangegangenen Berichtsjahr erfüllt waren. Traf diese Voraussetzung auf mehrere Berichtsjahre einer Patientin oder eines Patienten zu, wurde die Patientin oder der Patient ausschließlich im ersten dieser Jahre als inzident hinsichtlich der PPF eingestuft (**Kriterium 1f**).

Kriterien zur Auswahl von Patientinnen und Patienten mit ILD, die nicht den IIP zugewiesen werden und eine PPF aufweisen

Patientinnen und Patienten mit Vorliegen einer relevanten Grunderkrankung (Kriterium 2a)

Als Berichtsjahr einer ILD-Diagnose (ohne IIP) wurden Jahre eingeschlossen, in denen für die jeweilige Person der Basispopulation mindestens eine entsprechende stationäre Primär- oder Sekundärdiagnose und/oder mindestens eine bestätigte ambulante Diagnose einer Grunderkrankung dokumentiert ist (siehe Tabelle 3-4), die im Zusammenhang mit dem möglichen Ausbilden einer nicht idiopathisch bedingten PPF steht (**Kriterium 2a**). Dieses Einschlusskriterium dient der Abgrenzung gegenüber ILD, die idiopathisch bedingt sind. Patientinnen und Patienten mit dokumentierter Lungenbeteiligung bestimmter Grunderkrankungen (Kriterium 2b)

Patientinnen und Patienten mit dokumentierter Lungenbeteiligung bestimmter Grunderkrankungen (**Kriterium 2b**)

Für bestimmte Grunderkrankungen aus Tabelle 3-4 (Formenkreis autoimmune ILD, LCH, Sarkoidose; siehe Fußnote a der Tabelle) wurden Berichtsjahre nur dann eingeschlossen, wenn für diese Patientinnen und Patienten die Diagnose einer Lungenerkrankung dokumentiert wurde, die einer Lungenbeteiligung im Rahmen der Grunderkrankung entsprechen könnte. Diese umfassen die Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme [ICD]-10-GM Kodierungen J80.-, J84.-, J98.4, J99.0 und J99.1 und mussten zum Erfüllen des Kriteriums im Rahmen mindestens einer stationären Diagnose und/oder zweier gesicherter ambulanter Diagnosen durch eine Lungenfachärztin oder einen Lungenfacharzt in zwei unterschiedlichen Quartalen bis zu 365 Tagen nach Diagnose der Grunderkrankung oder im Quartal der Diagnose der Grunderkrankung erfolgt sein (**Kriterium 2b**). Im ambulanten Setting wird das Kriterium auch durch zwei abweichende ILD-Diagnosen (ohne IIP) erfüllt.

Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen einer IPF-Diagnose (Kriterium 2c)

Nicht als Berichtsjahr wurden Kalenderjahre berücksichtigt, in denen die jeweilige Patientin oder der jeweilige Patient als prävalent bezüglich des Vorliegens einer IPF bewertet wurde (**Kriterium 2c**). Die Bewertung, ob Patientinnen und Patienten in einem bestimmten Berichtsjahr prävalent für IPF waren, wurde entsprechend der Beschreibung im Dossier zu Nerandomilast im Anwendungsgebiet IPF vorgenommen.

Patientinnen und Patienten mit Dokumentation eines relevanten diagnostischen Verfahrens (Kriterium 2d)

Als Berichtsjahr einer ILD-Diagnose (ohne IIP) wurden Jahre eingeschlossen, in denen für die jeweilige Person der Basispopulation mindestens eines der diagnostischen Verfahren HRCT (EBM: 34330), Lungenbiopsie (OPS: 1-430; 1-581) oder BAL (OPS: 1-620.01) innerhalb von 365 Tagen vor der ersten erfolgten ILD-Diagnose des Berichtsjahres dokumentiert wurde (**Kriterium 2d**).

Patientinnen und Patienten mit mindestens zwei Ereignissen, die auf einen progredienten Verlauf hinweisen (Kriterium 2e)

Als Berichtsjahr einer ILD-Diagnose (ohne IIP) wurden solche eingeschlossen, in denen für die jeweilige Patientin oder den jeweiligen Patienten mindestens zwei Ereignisse innerhalb eines variablen Zeitfensters von 365 Tagen um die Diagnose der nicht idiopathisch bedingten ILD bzw. der Grunderkrankung dokumentiert wurden, die auf einen progredienten Verlauf der ILD schließen lassen (**Kriterium 2e**). Die in diesem Zusammenhang berücksichtigten Ereignisse sind in Tabelle 3-5 dargestellt.

Patientinnen und Patienten ohne Diagnose einer ILD mit progredientem Phänotyp vor dem Berichtsjahr 2023 (Kriterium 2f)

Abschließend wurden für die Ableitung der Inzindez der ILD mit progredientem Phänotyp (ohne IIP) Berichtsjahre nur dann berücksichtigt, wenn die Kriterien 2a-2e nicht auch bereits im jeweils vorangegangenen Berichtsjahr erfüllt waren. Traf diese Voraussetzung auf mehrere Berichtsjahre einer Patientin oder eines Patienten zu, wurde die Patientin oder der Patient ausschließlich im ersten dieser Jahre als inzident hinsichtlich der PPF eingestuft (**Kriterium 2f**).

Alle Patientinnen und Patienten mit einem relevanten Berichtsjahr gemäß den Kriterien 1a-1f bzw. 2a-2f wurden der inzidenten Population zugerechnet.

Kriterien zum Erfassen der Prävalenz der PPF

Die Basispopulation zur Ableitung der Prävalenz bestand aus erwachsenen Personen in der DADB, die sowohl während des Berichtsjahres einer ILD-Diagnose mit progredientem Phänotyp als auch während des nachfolgenden Jahres durchgehend versichert waren. Für das Berichtsjahr 2023 umfasste die Basispopulation in der DADB-Datenbank insgesamt 2.483.989 Patientinnen und Patienten.

Zum Ermitteln der Prävalenz der PPF in der DADB wurden die im Abschnitt zur Inzidenz der PPF beschriebenen Kriterien 1a-c bzw. 2a-c auf die Basispopulation angewandt. Die Kriterien 1d und 1f bzw. 2d und 2f aus der Ableitung der Inzidenz wurden nicht herangezogen,

da diese eine Einschränkung auf die inzidente Population bewirken. Anders als bei der Ableitung der Inzidenz, mussten für die Berücksichtigung in der Prävalenz in Bezug auf die Kriterien 1e und 2e mindestens zwei Ereignisse, die auf einen progredienten Verlauf der ILD hinweisen, innerhalb des Berichtsjahres dokumentiert werden anstelle zweier Ereignisse innerhalb eines flexiblen Zeitfensters.

Ergebnisse der Routinedatenanalyse

Die Herleitung der Inzidenz und Prävalenz der PPF in Deutschland anhand der oben beschriebenen Kriterien wird in Tabelle 3-7 zusammengefasst. Dargestellt wird dabei das jüngste in der DADB-Datenbank abbildbare Berichtsjahr 2023.

Tabelle 3-7: Ergebnisse zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit PPF in der DADB-Datenbank

Population	**Patientinnen und Patienten in der DADB**	**Hochrechnung auf Patientinnen und Patienten in der GKV im Jahr 2023**
Inzidenz der PPF (Berichtsjahr 2023)		
Basispopulation	2.273.341	63.081.857
PPF mit idiopathischer Ätiogenese (ausgenommen IPF)		
Patientinnen und Patienten mit Diagnose nach ICD-10-GM J82.- oder J84 (**Kriterium 1a**)	1.561	43.552
Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen einer relevanten Grunderkrankung (**Kriterium 1b**)	1.033	29.008
Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen einer IPF-Diagnose (**Kriterium 1c**)	443	12.059
Patientinnen und Patienten mit Dokumentation eines relevanten diagnostischen Verfahrens (**Kriterium 1d**)	226	6.119
Patientinnen und Patienten mit mindestens zwei Ereignissen, die auf einen progredienten Verlauf hinweisen (**Kriterium 1e**)[a]	82 bzw. 101	2.293 bzw. 2.824
Patientinnen und Patienten ohne Diagnose einer ILD mit progredientem Phänotyp vor dem Berichtsjahr 2023 (**Kriterium 1f**)[a]	60 bzw. 72	1.708 bzw. 2.034

Population	**Patientinnen und Patienten in der DADB**	**Hochrechnung auf Patientinnen und Patienten in der GKV im Jahr 2023**
PPF mit nicht-idiopathischer Ätiogenese		
Patientinnen und Patienten mit Vorliegen einer relevanten Grunderkrankung (**Kriterium 2a**)	101.164	2.821.172
Patientinnen und Patienten mit dokumentierter Lungenbeteiligung bestimmter Grunderkrankungen (**Kriterium 2b**)	10.374	281.635
Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen einer IPF-Diagnose (**Kriterium 2c**)	10.337	280.545
Patientinnen und Patienten mit Dokumentation eines relevanten diagnostischen Verfahrens (**Kriterium 2d**)	1.129	30.331
Patientinnen und Patienten mit mindestens zwei Ereignissen, die auf einen progredienten Verlauf hinweisen (**Kriterium 2e**)[a]	326 bzw, 391	8.860 bzw. 10.708
Patientinnen und Patienten ohne Diagnose einer ILD mit progredientem Phänotyp vor dem Berichtsjahr 2023 (**Kriterium 2f**)[a]	206 bzw. 244	5.593 bzw. 6.648
PPF gesamt		
Patientinnen und Patienten, die die Kriterien 1a-1f oder 2a-2f erfüllen (**inzidente Patientinnen und Patienten**)[a, b]	**189 bzw. 230**	**5.151 bzw. 6.250**
Prävalenz der PPF (Berichtsjahr 2023)[c]		
Basispopulation	2.483.989	63.081.857
PPF mit idiopathischer Ätiogenese (ausgenommen IPF)		
Patientinnen und Patienten mit Diagnose nach ICD-10-GM J82.- oder J84 (**Kriterium 1a**)	1.606	43.343
Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen einer relevanten Grunderkrankung (**Kriterium 1b**)	1.066	28.976
Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen einer IPF-Diagnose (**Kriterium 1c**)	458	12.004
Patientinnen und Patienten mit mindestens zwei Ereignissen, die auf einen progredienten Verlauf hinweisen (**Kriterium 1e**)[a]	101 bzw. 142	2.641 bzw. 3.757

Population	**Patientinnen und Patienten in der DADB**	**Hochrechnung auf Patientinnen und Patienten in der GKV im Jahr 2023**
PPF mit nicht-idiopathischer Ätiogenese		
Patientinnen und Patienten mit Vorliegen einer relevanten Grunderkrankung (**Kriterium 2a**)	105.680	2.790.412
Patientinnen und Patienten mit dokumentierter Lungenbeteiligung bestimmter Grunderkrankungen (**Kriterium 2b**)	11.852	303.027
Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen einer IPF-Diagnose (**Kriterium 2c**)	11.814	301.927
Patientinnen und Patienten mit mindestens zwei Ereignissen, die auf einen progredienten Verlauf hinweisen (**Kriterium 2e**)[a]	432 bzw. 843	11.820 bzw. 22.830
PPF gesamt		
Patientinnen und Patienten, die die Kriterien 1a-1c und 1e oder 2a-2c und 2e erfüllen (**prävalente Patientinnen und Patienten**)[a]	**523 bzw. 971**	**14.179 bzw. 26.205**

Dargestellt werden die Ergebnisse jeweils unter Berücksichtigung von entweder mindestens einer oder zwei notwendigen CT-Untersuchungen im Rahmen des Kriteriums 1e bzw. 2e. Zur Ableitung der Zielpopulation wird nachfolgend der Mittelwert aus beiden Werten herangezogen.

a: Berichtet werden Patientinnen und Patienten, die nach dem Index-Datum noch mindestens 365 Tage zu beobachten waren

b: Die Kriterien 1d und 1f bzw. 2d und 2f aus der Ableitung der Inzidenz wurden nicht herangezogen, da diese im Zusammenhang mit der Einschränkung auf die inzidente Population stehen

Quelle: [112, 113]

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Bezüglich der Inzidenz der PPF verbleiben nach Anwenden der Kriterien (1a-1f bzw. 2a-2f) je nach Anzahl der für das Progressionskriterium notwendigen CT-Untersuchungen 189 bzw. 230 berücksichtigte Patientinnen und Patienten in der DADB-Datenbank. Hochgerechnet auf die gesetzlich krankenversicherte Bevölkerung in Deutschland, entspricht dies 5.151 bzw. 6.250 Patientinnen und Patienten mit neu festgestellter PPF im Jahr 2023. Zur Charakterisierung der Zielpopulation wird nachfolgend der Mittelwert von 5.700 Patientinnen und Patienten mit neu festgestellter PPF im Jahr 2023 herangezogen.

Im Rahmen der Herleitung der Prävalenz der PPF anhand der Routinedatenanalyse verbleiben nach Anwenden der Kriterien (1a-1d bzw. 2a-2d) je nach Anzahl der für das Progressionskriterium notwendigen CT-Untersuchungen 523 bzw. 971 berücksichtigte Patientinnen und Patienten in der DADB-Datenbank. Hochgerechnet auf die gesetzlich krankenversicherte Bevölkerung in Deutschland, entspricht dies einer Prävalenz der PPF von 14.179 bzw. 26.205 Patientinnen und Patienten im Jahr 2023. Zur Ableitung der Zielpopulation wird nachfolgend der Mittelwert von 20.192 Patientinnen und Patienten mit prävalenter PPF im Jahr 2023 herangezogen.

Zum Auswertungszeitpunkt der DADB-Datenbank im Jahr 2023 bestand die erwachsene GKV-Bevölkerung in Deutschland aus 63.081.857 Personen [112]. Ausgehend von einer Inzidenz von 5.700 Patientinnen und Patienten und einer Prävalenz von 20.192 Patientinnen und Patienten, ergeben sich somit für die PPF entsprechende Raten von ca. 9,0 (Inzidenz) bzw. ca. 32,0 Fälle (Prävalenz) pro 100.000 Personen im Jahr 2023.

Herleitung der Zielpopulation im Anwendungsgebiet

Zur Ableitung der Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsbiet von Nerandomilast, liegt mit Nasser et al. relevante Literatur zu einer Analyse von Abrechnungsdaten aus Frankreich vor [80], die anders als die zum Teil auch für Deutschland vorliegende Literatur, eine kohärente Quantifizierung der Prävalenz und Inzidenz der PPF zum Ziel hat (siehe Abschnitt 3.2.3). Die Aussagekraft dieser Publikation zur Ableitung der Zielpopulation von Nerandomilast wird trotz der mit Unsicherheit behafteten Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext, im Vergleich zu einem mehrstufigen Ansatz auf Basis unterschiedlicher Quellen als höher bewertet.

Darüber hinaus wurde eigens für das vorliegende Dossier eine Routinedatenanalyse durchgeführt, die auf aktuellen Routinedaten der DADB-Datenbank beruht. Beiden Auswertungen ist eine methodisch begründete hohe Unsicherheit inhärent. Diese Unsicherheiten ergeben sich insbesondere aus dem Umstand, dass es sich bei der PPF nicht um ein einheitliches Krankheitsbild, sondern um einen progressiven Verlaufsphänotyp auf Basis verschiedener fibrosierender interstitieller Lungenerkrankungen handelt. Diesen liegen verschieden Grunderkrankungen zugrunde oder sie entstehen entlang einer idiopathischen Ätiogenese. Die Abgrenzung der Zielpopulation hängt daher sowohl von der diagnostischen Einordnung (z. B. anhand der ICD-10-Kodierung), der zugrunde liegenden ILD als auch von der Beurteilung ab, ob ein progredienter fibrosierender Verlauf vorliegt. Unterschiede in der ärztlichen Bewertung können sich dabei besonders in der Einschätzung von Lungenfunktionsveränderungen, radiologischen Progressionszeichen und der klinischen Symptomatik ergeben. Internationale Studien zeigen hier, dass Erstdiagnosen von ILD, nach einer multidisziplinären Begutachtung oft zu einem erheblichen Anteil wieder korrigiert werden müssen [114, 115]. Darüber hinaus erhöhen regionale und versorgungsstrukturelle Unterschiede, etwa im Zugang zu spezialisierter Diagnostik und der oben erwähnten multidisziplinären Beurteilung, sowie unterschiedliche Therapieentscheidungen die Unsicherheiten in der Ableitung der Zielpopulation.

Die Analyse von Abrechnungsdaten, wie sie für das vorliegende Dossier durchgeführt wurde, basiert notwendigerweise auf algorithmischen Annäherungen, sodass Fehlklassifikationen nicht ausgeschlossen werden können. Bei der Interpretation der Ergebnisse sollten Unterschiede zwischen den Algorithmen, heterogene Verschreibungsgewohnheiten, das Fehlen von ICD-10-GM-Codes für PPF sowie Einschränkungen bei der Darstellung progressiver Phänotypen anhand von Abrechnungsdaten berücksichtigt werden. Gerade für letzteres gibt es für Routinedatenanalysen keinen Goldstandard. Aufgrund der Vielfalt der ILD-Erkrankungen sollte hier beachtet werden, dass die Abrechnungsdaten keinen umfassenden Aufschluss über

die klinischen Merkmale von ILD-Patienten geben, was die Unsicherheiten in der Identifikation von Patientinnen und Patienten mit PPF zusätzlich erhöht.

Vor diesem Hintergrund wird zur Ableitung der Zielpopulation von Nerandomilast ein integrativer Ansatz über beide Auswertungen in Form einer Spanne als bestmögliche Näherung an die tatsächliche Patientinnen- und Patientenzahl im Anwendungsgebiet angesehen.

Grundlage für die Berechnung der IPF-Fallzahlen für das Jahr 2025 – das dem aktuell verfügbaren Datenstand entspricht - ist die Anwendung der Inzidenz- und Prävalenzraten der IPF auf die erwachsene GKV-Population in Deutschland. Für das Jahr 2023 betrug diese 63.081.857 Personen [112] und stand einer GKV-Gesamtpopulation von 74.306.553 Personen gegenüber [116]. Dies entspricht einem Anteil Erwachsener in der GKV von 84,9%. Ausgehend von einer GKV-Gesamtpopulation von 74.535.371 Personen im Jahr 2025 [117], ergibt sich daraus eine erwachsene GKV-Population von 63.276.110 Personen.

Nimmt man die von Nasser et al. berichtete Prävalenz der PPF von 19,4 Fällen pro 100.000 Personen im Jahr 2016 als Grundlage, ergeben sich daraus übertragen auf die deutsche erwachsene GKV-Bevölkerung des Jahres 2025 (63.276.110 Personen absolute Fallzahlen zur Prävalenz der PPF von 12.276 Patientinnen und Patienten [113] (siehe Tabelle 3-8). Darüber hinaus ergeben sich auf Basis der Angaben zur Inzidenz von 4,6 Fällen pro 100.000 Personen übertragen auf die deutsche erwachsene GKV-Bevölkerung im Jahr 2025 2.911 Patientinnen und Patienten mit neu festgestellter PPF. Entsprechend ergeben sich aus der DADB-Auswertung und ausgehend von Raten von 9,0 Fällen (Inzidenz) bzw. 32,0 Fällen (Prävalenz) pro 100.000 Personen für die erwachsene deutsche GKV-Bevölkerung 5.718 inzidente Patientinnen und Patienten mit PPF und 20.254 prävalente Patientinnen und Patienten mit PPF im Jahr 2025.

In der gesamtheitlichen Betrachtung über die Auswertungen von Nasser et al. sowie der Routinedatenanalyse auf Basis der DADB-Datenbank, ergibt sich somit für die **Zielpopulation von Nerandomilast** im vorliegenden Anwendungsgebiet PPF eine Unsicherheitsspanne von **12.276** bis **20.254** Patientinnen und Patienten (siehe Tabelle 3-8).

Tabelle 3-8: Zusammenfassende Herleitung der Zielpopulation im Anwendungsgebiet PPF

Quelle/Population	Prävalenz	Inzidenz
Raten auf Basis von Nasser et al.	19,4 Fälle pro 100.000 Personen	4,6 Fälle pro 100.000 Personen
Absolute Fallzahlen zur PPF auf Basis von Nasser et al. im Jahr 2025	12.276[a]	2.911[a]
Raten auf Basis der Routinedatenanalyse der DADB-Datenbank	32,0 Fälle pro 100.000 Personen	9,0 Fälle pro 100.000 Personen
Absolute Fallzahlen zur PPF auf Basis der Routinedatenanalyse der DADB-Datenbank im Jahr 2025	20.254[a]	5.718[a]
Resultierenden Zielpopulation im Anwendungsgebiet PPF		
GKV-versicherte Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet von Nerandomilast	**12.276 – 20.254**	

a: Ausgehend von 63.276.110 erwachsenen GKV-Versicherten in Deutschland im Jahr 2025 [112]
Quelle: [113]
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Einordnung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten bei Verfahren nach § 35a SGB V im Anwendungsgebiet PPF

Wirkstoff	Anwendungsgebiet	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Nintedanib (Ofev®)	Behandlung anderer chronischer progredient fibrosierender interstitieller Lungenerkrankungen (ILD)	4.500–11.400

Quelle: Beschluss des G-BA zu dem genannten Wirkstoff [118]
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Im Rahmen des Verfahrens zu Nintedanib im vorliegenden Anwendungsgebiet, hatte der G-BA dem Beschluss eine Zielpopulation von 4.500-11.400 Patientinnen und Patienten zugrunde gelegt (siehe Tabelle 3-9) [118]. Die oben abgeleitete Anzahl von 12.276 – 20.254 Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet PPF liegt demnach über der im vergangenen Verfahren abgeleiteten Spanne.

Aufgrund der Vielzahl von Krankheitsentitäten, die einer im Kontext der PPF relevanten ILD zugrunde liegen können, ist die Quantifizierung der Zielpopulation des vorliegenden Anwendungsgebiets insgesamt komplex. Für das vorliegende Dossier liegen sowohl eine aktuelle Publikation mit entsprechender Zielsetzung [80] als auch eine eigens durchgeführte aktuelle Routinedatenanalyse vor. Im Verfahren zu Nintedanib wurde die Zielpopulation

anhand eines mehrstufigen Prozesses abgeleitet. Das IQWiG hatte in seiner Nutzenbewertung auf Unsicherheiten dieser Herleitung hingewiesen, die auf der teilweisen Berücksichtigung außer-europäischer Quellen beruhten [119]. Aufgrund dessen wurde für das aktuelle Dossier eine Routinedatenanalyse durchgeführt. Dadurch konnte für das vorliegende Dossier eine verbesserte Evidenzgrundlage geschaffen werden, die eine kohärente und am Anwendungsgebiet orientierte Quantifizierung der Zielpopulation ermöglicht.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu, soweit möglich, eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Die PPF beschreibt einen progredienten Phänotyp der ILD, der im Rahmen einer Vielzahl von Grunderkrankungen als auch entlang einer idiopathischen Ätiogenese entstehen kann. Sowohl die Ursachen dieser Grunderkrankungen als auch die Ursachen einer ggf. auftretenden Lungenbeteiligung und deren Progredienz sind unterschiedlich oder unbekannt. Diese ausgeprägte Heterogenität macht ein gesamthaftes Beurteilen der künftig auftretenden Risikofaktoren und deren Auswirkungen auf die Entwicklung der Häufigkeit der PPF nicht sinnvoll möglich. Aufgrund des Umstandes, dass viele dieser Grunderkrankungen auch in jüngeren Jahren auftreten können, sind auch die Folgen des demografischen Wandels auf die Diagnosehäufigkeit unklar.

Des Weiteren ist nicht abzuschätzen, welche Auswirkungen das im Jahr 2022 erfolgte Veröffentlichen entsprechender deutscher Diagnosekriterien zur Identifikation der PPF [21] auf die Diagnosehäufigkeit haben wird. Zudem können die Folgen eines steigenden Bewusstseins für fibrosierende Lungenerkrankungen und/oder des in Deutschland ab April 2026 durchgeführten Lungenkrebs-Screenings und des damit einhergehenden verstärkten Einsatzes von HRCT ebenso nicht sinnvoll quantifiziert werden. Abschließend ist auch eine voraussichtlich positive Entwicklung der Sterblichkeit durch die Zulassung von Nintedanib und damit des ersten antifibrotischen Wirkstoffes für Patientinnen und Patienten mit PPF im Jahr 2020 noch nicht verlässlich zu quantifizieren.

Vor dem Hintergrund der bestehenden Unsicherheiten erscheint eine verlässliche Prognose zur Entwicklung der Inzidenz und Prävalenz der PPF nicht möglich, sodass für die kommenden fünf Jahre näherungsweise von keinen maßgeblichen Änderungen in der Prävalenz und Inzidenz der PPF ausgegangen wird (Tabelle 3-10).

Tabelle 3-10: Erwartete Prävalenz und Inzidenz der PPF in den nächsten 5 Jahren

	2027	2028	2029	2030	2031
Anzahl der GKV-Patientinnen und Patienten mit PPF	**12.276 – 20.254[a]**				

a: Angenommen wird eine stabile Prävalenz der PPF in Deutschland über die kommenden fünf Jahre
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie gegebenenfalls zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Nerandomilast [108]	Erwachsene mit PPF	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	12.276 – 20.254
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen ergibt sich aus den Angaben für die Zielpopulation. Die Herleitung des Ausmaßes des Zusatznutzens erfolgt in Modul 4, Abschnitt 4.4.2.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (unter anderem Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [unter anderem Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien],

Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Recherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Recherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Sofern Informationen zum Vorgehen der Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2 im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Im Falle einer (hier optionalen) systematischen bibliografischen Recherche soll das Datum der Recherche nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Wird auf die Recherche im EU-Dossier durch Verweis Bezug genommen und liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation und Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Quellen zur Beschreibung der Erkrankung und des therapeutischen Bedarfs stammen aus einer orientierenden Literaturrecherche. Grundlage von Aussagen zum Zulassungsstatus einzelner Wirkstoffe bildeten die jeweiligen Fachinformationen.

Epidemiologische Daten zur PPF

Orientierende Recherche nach epidemiologischen Daten zur PPF

Im Rahmen des zurückliegenden Verfahrens zum Wirkstoff Nintedanib im Anwendungsgebiet PF-ILD[6] wurde eine systematische Recherche durchgeführt [96]. Aufbauend darauf konnte für das vorliegende Dossier mit Nasser et al. eine weitere Publikation identifiziert werden.

Zielpopulation: PPF-Patientinnen und -Patienten aus einer GKV-Routinedatenanalyse

Die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation basiert auf einer GKV-Routinedatenanalyse [110].

GKV-Versicherte in der Zielpopulation

Für die Berechnung des Anteils der GKV-Versicherten an der Gesamtbevölkerung wurden Daten des Statistischen Bundesamtes und des Bundesministeriums für Gesundheit verwendet.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

Sollten zu den Nachweisen aus dem EU-Dossier, die Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, in den Abschnitten 3.2.1 und 3.2.2 Quellen im EU-Dossier hinterlegt sein, ist auf diese zu verweisen. Hierfür sind die Vorgaben zur Aufbereitung von Verweisen in Modul 5 in den Abschnitten 1.3 und 4.1 des Dokumentes zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers (Anlage II.1) zu beachten.

1. Flaherty KR, Brown KK, Wells AU, Clerisme-Beaty E, Collard HR, Cottin V, et al. Design of the PF-ILD trial: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial of nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung disease. BMJ Open Respir Res. 2017;4(1):e000212.
2. Mikolasch TA, Porter JC. Transbronchial cryobiopsy in the diagnosis of interstitial lung disease: a cool new approach. Respirology. 2014;19(5):623-4.
3. Cottin V, Hirani NA, Hotchkin DL, Nambiar AM, Ogura T, Otaola M, et al. Presentation, diagnosis and clinical course of the spectrum of progressive-fibrosing interstitial lung diseases. Eur Respir Rev. 2018;27(150).
4. Panagiotidis GD, Vasquez-Pacheco E, Chu X, Seeger W, El Agha E, Bellusci S, et al. Revisiting pulmonary fibrosis: inflammatory dynamics of the lipofibroblast-to-inflammatory lipofibroblast-to-activated myofibroblast reversible switch. Front Immunol. 2025;16:1609509.

[6] Der Begriff PF-ILD ist synonym zum Begriff PPF zu verstehen. Die Bezeichnung PPF entspricht der aktuellen vorgeschlagenen Nomenklatur [21].

5. Distler JHW, Gyorfi AH, Ramanujam M, Whitfield ML, Konigshoff M, Lafyatis R. Shared and distinct mechanisms of fibrosis. Nat Rev Rheumatol. 2019;15(12):705-30.
6. Gunnarsson R, Aalokken TM, Molberg O, Lund MB, Mynarek GK, Lexberg AS, et al. Prevalence and severity of interstitial lung disease in mixed connective tissue disease: a nationwide, cross-sectional study. Ann Rheum Dis. 2012;71(12):1966-72.
7. Wells AU, Brown KK, Flaherty KR, Kolb M, Thannickal VJ, Group IPFCW. What's in a name? That which we call IPF, by any other name would act the same. Eur Respir J. 2018;51(5).
8. Winstone TA, Assayag D, Wilcox PG, Dunne JV, Hague CJ, Leipsic J, et al. Predictors of mortality and progression in scleroderma-associated interstitial lung disease: a systematic review. Chest. 2014;146(2):422-36.
9. Wong AW, Ryerson CJ, Guler SA. Progression of fibrosing interstitial lung disease. Respir Res. 2020;21(1):32.
10. Zamora-Legoff JA, Krause ML, Crowson CS, Ryu JH, Matteson EL. Progressive Decline of Lung Function in Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease. Arthritis Rheumatol. 2017;69(3):542-9.
11. Cottin V. Treatment of progressive fibrosing interstitial lung diseases: a milestone in the management of interstitial lung diseases. Eur Respir Rev. 2019;28(153).
12. Wijsenbeek M, Kreuter M, Olson A, Fischer A, Bendstrup E, Wells CD, et al. Progressive fibrosing interstitial lung diseases: current practice in diagnosis and management. Curr Med Res Opin. 2019;35(11):2015-24.
13. Brown KK, Martinez FJ, Walsh SLF, Thannickal VJ, Prasse A, Schlenker-Herceg R, et al. The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases. Eur Respir J. 2020;55(6).
14. Brown KK, Inoue Y, Flaherty KR, Martinez FJ, Cottin V, Bonella F, et al. Predictors of mortality in subjects with progressive fibrosing interstitial lung diseases. Respirology. 2022;27(4):294-300.
15. Simpson T, Barratt SL, Beirne P, Chaudhuri N, Crawshaw A, Crowley LE, et al. The burden of progressive fibrotic interstitial lung disease across the UK. Eur Respir J. 2021;58(1).
16. Kolb M, Vasakova M. The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases. Respir Res. 2019;20(1):57.
17. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE, Jr., Lynch DA, Nicholson AG, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. Am J Respir Crit Care Med. 2013;188(6):733-48.
18. Kreuter M, Behr J, Bonella F, Costabel U, Gerber A, Hamer O, et al. Konsensuspapier S1 Leitlinie Interdisziplinäre Diagnostik interstitieller Lungenerkrankungen im Erwachsenenalter - AWMF Register Nr. 020-028. 2023. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/020-028l_S1_Interdisziplinaere-Diagnostik-interstitieller-Lungenerkrankungen-im-Erwachsenenalter_2023-01_1.pdf. [Zugriff
19. Ryerson CJ, Adegunsoye A, Piciucchi S, Hariri LP, Khor YH, Wijsenbeek MS, et al. Update of the international multidisciplinary classification of the interstitial pneumonias: an ERS/ATS statement. Eur Respir J. 2025;66(6).
20. Mei Q, Liu Z, Zuo H, Yang Z, Qu J. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: An Update on Pathogenesis. Front Pharmacol. 2021;12:797292.

21. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP). S2k-Leitlinie Pharmakotherapie der idiopathischen Lungenfibrose (ein Update) und anderer progredienter pulmonaler Fibrosen (Registernummer 020 - 025) Version 2.0. 2022.
22. Cottin V, Wollin L, Fischer A, Quaresma M, Stowasser S, Harari S. Fibrosing interstitial lung diseases: knowns and unknowns. Eur Respir Rev. 2019;28(151).
23. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, Thomson CC, Inoue Y, Johkoh T, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. Am J Respir Crit Care Med. 2022;205(9):e18-e47.
24. Rajan SK, Cottin V, Dhar R, Danoff S, Flaherty KR, Brown KK, et al. Progressive pulmonary fibrosis: an expert group consensus statement. Eur Respir J. 2023;61(3).
25. Veit T, Behr J. [What is certain in the treatment of interstitial lung diseases?]. Inn Med (Heidelb). 2025;66(12):1233-44. Was ist gesichert in der Therapie der interstitiellen Lungenerkrankungen?
26. Maher TM. Interstitial Lung Disease: A Review. JAMA. 2024;331(19):1655-65.
27. Althobiani MA, Russell AM, Jacob J, Ranjan Y, Folarin AA, Hurst JR, et al. Interstitial lung disease: a review of classification, etiology, epidemiology, clinical diagnosis, pharmacological and non-pharmacological treatment. Front Med (Lausanne). 2024;11:1296890.
28. Spagnolo P, Ryerson CJ, Putman R, Oldham J, Salisbury M, Sverzellati N, et al. Early diagnosis of fibrotic interstitial lung disease: challenges and opportunities. Lancet Respir Med. 2021;9(9):1065-76.
29. Cosgrove GP, Bianchi P, Danese S, Lederer DJ. Barriers to timely diagnosis of interstitial lung disease in the real world: the INTENSITY survey. BMC Pulm Med. 2018;18(1):9.
30. Schoenheit G, Becattelli I, Cohen AH. Living with idiopathic pulmonary fibrosis: an in-depth qualitative survey of European patients. Chron Respir Dis. 2011;8(4):225-31.
31. Arcana RI, Crisan-Dabija RA, Caba B, Zamfir AS, Cernomaz TA, Zabara-Antal A, et al. Speaking of the "Devil": Diagnostic Errors in Interstitial Lung Diseases. J Pers Med. 2023;13(11).
32. Valeyre D, Brauner M, Bernaudin JF, Carbonnelle E, Duchemann B, Rotenberg C, et al. Differential diagnosis of pulmonary sarcoidosis: a review. Front Med (Lausanne). 2023;10:1150751.
33. De Sadeleer LJ, Meert C, Yserbyt J, Slabbynck H, Verschakelen JA, Verbeken EK, et al. Diagnostic Ability of a Dynamic Multidisciplinary Discussion in Interstitial Lung Diseases: A Retrospective Observational Study of 938 Cases. Chest. 2018;153(6):1416-23.
34. Martinez FJ, Collard HR, Pardo A, Raghu G, Richeldi L, Selman M, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis. Nat Rev Dis Primers. 2017;3:17074.
35. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. Am J Respir Crit Care Med. 2018;198(5):e44-e68.
36. Lederer C, Buschulte K, Hellmich B, Heussel CP, Kriegsmann M, Polke M, et al. [Interstitial lung diseases : Classification, differential diagnosis and treatment approaches in a heterogeneous group of chronic lung disorders]. Inn Med (Heidelb). 2023;64(3):247-59. Interstitielle Lungenerkrankungen : Klassifikation, Differenzialdiagnostik und therapeutische Ansatze bei einer heterogenen Gruppe chronischer Lungenerkrankungen.

37. Goldin J, Cascella M. Diffusing Capacity of the Lungs for Carbon Monoxide StatPearls. Treasure Island (FL)2026.
38. Dartsch RC, Fink L, Breithecker A, Markart P, Tello S, Seeger W, et al. [Chronic fibrosing lung diseases : Idiopathic pulmonary fibrosis from the perspective of its differential diagnosis]. Internist (Berl). 2019;60(4):345-61. Chronisch-fibrosierende Lungenerkrankungen : Die idiopathische pulmonale Fibrose im Spiegel ihrer Differenzialdiagnosen.
39. 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.
40. Richeldi L, Collard HR, Jones MG. Idiopathic pulmonary fibrosis. Lancet. 2017;389(10082):1941-52.
41. Wijsenbeek M. Progress in the treatment of pulmonary fibrosis. Lancet Respir Med. 2020;8(5):424-5.
42. Guler SA, Corte TJ. Interstitial Lung Disease in 2020: A History of Progress. Clin Chest Med. 2021;42(2):229-39.
43. Aronson KI, Danoff SK, Russell AM, Ryerson CJ, Suzuki A, Wijsenbeek MS, et al. Patient-centered Outcomes Research in Interstitial Lung Disease: An Official American Thoracic Society Research Statement. Am J Respir Crit Care Med. 2021;204(2):e3-e23.
44. Kahlmann V, Moor CC, Wijsenbeek MS. Managing Fatigue in Patients With Interstitial Lung Disease. Chest. 2020;158(5):2026-33.
45. Raghu G, Collard HR, Anstrom KJ, Flaherty KR, Fleming TR, King TE, Jr., et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: clinically meaningful primary endpoints in phase 3 clinical trials. Am J Respir Crit Care Med. 2012;185(10):1044-8.
46. du Bois RM, Weycker D, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Kartashov A, et al. Forced vital capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: test properties and minimal clinically important difference. Am J Respir Crit Care Med. 2011;184(12):1382-9.
47. Paterniti MO, Bi Y, Rekic D, Wang Y, Karimi-Shah BA, Chowdhury BA. Acute Exacerbation and Decline in Forced Vital Capacity Are Associated with Increased Mortality in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Ann Am Thorac Soc. 2017;14(9):1395-402.
48. Karimi-Shah BA, Chowdhury BA. Forced vital capacity in idiopathic pulmonary fibrosis--FDA review of pirfenidone and nintedanib. N Engl J Med. 2015;372(13):1189-91.
49. Maher TM, Stowasser S, Voss F, Bendstrup E, Kreuter M, Martinez FJ, et al. Decline in forced vital capacity as a surrogate for mortality in patients with pulmonary fibrosis. Respirology. 2023;28(12):1147-53.
50. du Bois RM, Weycker D, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Kartashov A, et al. Ascertainment of individual risk of mortality for patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2011;184(4):459-66.
51. Flaherty KR, Mumford JA, Murray S, Kazerooni EA, Gross BH, Colby TV, et al. Prognostic implications of physiologic and radiographic changes in idiopathic interstitial pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 2003;168(5):543-8.
52. Jegal Y, Kim DS, Shim TS, Lim CM, Do Lee S, Koh Y, et al. Physiology is a stronger predictor of survival than pathology in fibrotic interstitial pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 2005;171(6):639-44.

53. Richeldi L, Ryerson CJ, Lee JS, Wolters PJ, Koth LL, Ley B, et al. Relative versus absolute change in forced vital capacity in idiopathic pulmonary fibrosis. Thorax. 2012;67(5):407-11.
54. Song JW, Lee HK, Lee CK, Chae EJ, Jang SJ, Colby TV, et al. Clinical course and outcome of rheumatoid arthritis-related usual interstitial pneumonia. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis. 2013;30(2):103-12.
55. Zappala CJ, Latsi PI, Nicholson AG, Colby TV, Cramer D, Renzoni EA, et al. Marginal decline in forced vital capacity is associated with a poor outcome in idiopathic pulmonary fibrosis. Eur Respir J. 2010;35(4):830-6.
56. Gimenez A, Storrer K, Kuranishi L, Soares MR, Ferreira RG, Pereira CAC. Change in FVC and survival in chronic fibrotic hypersensitivity pneumonitis. Thorax. 2018;73(4):391-2.
57. Wells AU. Forced vital capacity as a primary end point in idiopathic pulmonary fibrosis treatment trials: making a silk purse from a sow's ear. Thorax. 2013;68(4):309-10.
58. Baldwin M, Langham S, Patel N, Pooley N, Rivera-Ortega P. Predictors of mortality in idiopathic pulmonary fibrosis: forced vital capacity decline and other surrogate endpoints – a literature review. Poster presented at American Thoracic Society 2024, 17–22 May, San Diego, USA. 2024.
59. Khan FA, Stewart I, Moss S, Fabbri L, Robinson KA, Johnson SR, et al. Three-Month FVC Change: A Trial Endpoint for Idiopathic Pulmonary Fibrosis Based on Individual Participant Data Meta-analysis. Am J Respir Crit Care Med. 2022;205(8):936-48.
60. Kolb M, Bondue B, Pesci A, Miyazaki Y, Song JW, Bhatt NY, et al. Acute exacerbations of progressive-fibrosing interstitial lung diseases. Eur Respir Rev. 2018;27(150).
61. Leuschner G, Behr J. Acute Exacerbation in Interstitial Lung Disease. Front Med (Lausanne). 2017;4:176.
62. Kreuter M, Belloli EA, Bendstrup E, Cerri S, Flaherty KR, Shapera S, et al. Acute exacerbations in patients with progressive pulmonary fibrosis. ERJ Open Res. 2024;10(6).
63. Chiew SY, Mohammed M, Ong SC. Economic burden and cost drivers of interstitial lung disease: a systematic review. Eur J Health Econ. 2025.
64. Yu YF, Wu N, Chuang CC, Wang R, Pan X, Benjamin NN, et al. Patterns and Economic Burden of Hospitalizations and Exacerbations Among Patients Diagnosed with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. J Manag Care Spec Pharm. 2016;22(4):414-23.
65. Collard HR, Ryerson CJ, Corte TJ, Jenkins G, Kondoh Y, Lederer DJ, et al. Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An International Working Group Report. Am J Respir Crit Care Med. 2016;194(3):265-75.
66. Yoo J-W, Kim J, Song JW. Impact of the revised definition on incidence and outcomes of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. Scientific Reports. 2022;12(1):8817.
67. Fouz-Rosón N, Romero-Ortiz AD, Jiménez-Rodríguez BM, López-Bauzá Á, Rodríguez-Portal JA, Palacios-Hidalgo Z, et al. Infectious Exacerbations of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Archivos de Bronconeumología. 2022;58(7):566-8.
68. Suzuki T, Hozumi H, Miyashita K, Kono M, Suzuki Y, Karayama M, et al. Prognostic classification in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: a multicentre retrospective cohort study. Sci Rep. 2021;11(1):9120.
69. Kim MJ, Yang J, Song JW. Acute exacerbation of progressive pulmonary fibrosis: incidence and outcomes. Respir Res. 2024;25(1):415.

70. Deutsches Ärzteblatt. Krebssterblichkeit sinkt in fast allen Altersgruppen. 2026 [12.06.2026]; Verfügbar unter: https://www.aerzteblatt.de/news/krebssterblichkeit-sinkt-in-fast-allen-altersgruppen-4f077095-b455-4b02-b578-dbb707ca99e4.
71. Liu GY, Budinger GRS, Dematte JE. Advances in the management of idiopathic pulmonary fibrosis and progressive pulmonary fibrosis. BMJ. 2022;377:e066354.
72. Gao J, Kalafatis D, Carlson L, Pesonen IHA, Li CX, Wheelock A, et al. Baseline characteristics and survival of patients of idiopathic pulmonary fibrosis: a longitudinal analysis of the Swedish IPF Registry. Respir Res. 2021;22(1):40.
73. Iommi M, Faragalli A, Bonifazi M, Mei F, Latini LL, Pompili M, et al. Prognosis and Survival in Idiopathic Pulmonary Fibrosis in the Era of Antifibrotic Therapy in Italy: Evidence from a Longitudinal Population Study Based on Healthcare Utilization Databases. Int J Environ Res Public Health. 2022;19(24).
74. Jovanovic DM, Sterclova M, Mogulkoc N, Lewandowska K, Muller V, Hajkova M, et al. Comorbidity burden and survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: the EMPIRE registry study. Respir Res. 2022;23(1):135.
75. Behr J, Prasse A, Wirtz H, Koschel D, Pittrow D, Held M, 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;56(2).
76. Snyder L, Neely ML, Hellkamp AS, O'Brien E, de Andrade J, Conoscenti CS, et al. Predictors of death or lung transplant after a diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis: insights from the IPF-PRO Registry. Respir Res. 2019;20(1):105.
77. Gonnelli F, Bonifazi M, Hubbard R. Mortality trends in idiopathic pulmonary fibrosis in Europe between 2013 and 2018. Eur Respir J. 2024;64(2).
78. Zheng Q, Cox IA, Campbell JA, Xia Q, Otahal P, de Graaff B, et al. Mortality and survival in idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review and meta-analysis. ERJ Open Res. 2022;8(1).
79. Khor YH, Farooqi M, Hambly N, Kolb M, Ryerson CJ, Austin ILDR, et al. Patient Characteristics and Survival for Progressive Pulmonary Fibrosis Using Different Definitions. Am J Respir Crit Care Med. 2023;207(1):102-5.
80. Nasser M, Larrieu S, Boussel L, Si-Mohamed S, Bazin F, Marque S, et al. Estimates of epidemiology, mortality and disease burden associated with progressive fibrosing interstitial lung disease in France (the PROGRESS study). Respir Res. 2021;22(1):162.
81. Pugashetti JV, Adegunsoye A, Wu Z, Lee CT, Srikrishnan A, Ghodrati S, et al. Validation of Proposed Criteria for Progressive Pulmonary Fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2023;207(1):69-76.
82. Alhamad EH, Cal JG, Alrajhi NN, Alharbi WM. Predictors of Mortality in Patients with Interstitial Lung Disease-Associated Pulmonary Hypertension. J Clin Med. 2020;9(12).
83. Xu H, Yin L, Bian W, Kang M, Adami HO, Ye W. Interstitial Lung Disease and Risk of Lung Cancer. JAMA Netw Open. 2025;8(7):e2519630.
84. Kilpelainen M, Hirvonen T, Perkonoja K, Hirsjarvi S. Clinical Characteristics and Disease Course of Fibrosing Interstitial Lung Disease Patients in a Real-World Setting. Medicina (Kaunas). 2023;59(2).
85. Wuyts WA, Papiris S, Manali E, Kilpelainen M, Davidsen JR, Miedema J, et al. The Burden of Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease: A DELPHI Approach. Adv Ther. 2020;37(7):3246-64.

86. Walters TM, Leong MCH, Montesi SB, Ryerson CJ, Khor YH. Comorbidities in the idiopathic pulmonary fibrosis and progressive pulmonary fibrosis trial population: a systematic review and meta-analysis. Eur Respir Rev. 2025;34(175):240238.
87. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Inoue Y, Richeldi L, et al. Nintedanib in progressive interstitial lung diseases: data from the whole INBUILD trial. Eur Respir J. 2022;59(3).
88. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y, et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. N Engl J Med. 2019;381(18):1718-27.
89. Strongman H, Kausar I, Maher TM. Incidence, Prevalence, and Survival of Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis in the UK. Adv Ther. 2018;35(5):724-36.
90. Raghu G, Chen SY, Yeh WS, Maroni B, Li Q, Lee YC, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in US Medicare beneficiaries aged 65 years and older: incidence, prevalence, and survival, 2001-11. Lancet Respir Med. 2014;2(7):566-72.
91. Suzuki A, Kondoh Y, Brown KK, Johkoh T, Kataoka K, Fukuoka J, et al. Acute exacerbations of fibrotic interstitial lung diseases. Respirology. 2020;25(5):525-34.
92. Tran T, Sterclova M, Mogulkoc N, Lewandowska K, Muller V, Hajkova M, et al. The European MultiPartner IPF registry (EMPIRE): validating long-term prognostic factors in idiopathic pulmonary fibrosis. Respir Res. 2020;21(1):11.
93. Raman L, Stewart I, Barratt SL, Chua F, Chaudhuri N, Crawshaw A, et al. Nintedanib for non-IPF progressive pulmonary fibrosis: 12-month outcome data from a real-world multicentre observational study. ERJ Open Res. 2023;9(2).
94. Liu H, Shen J, He C. Advances in idiopathic pulmonary fibrosis diagnosis and treatment. Chin Med J Pulm Crit Care Med. 2025;3(1):12-21.
95. Maher TM, Assassi S, Azuma A, Cottin V, Hoffmann-Vold AM, Kreuter M, et al. Nerandomilast in Patients with Progressive Pulmonary Fibrosis. N Engl J Med. 2025;392(22):2203-14.
96. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nintedanib (Neues Anwendungsgebiet: Chronische progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankungen). Modul 3 A. . 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3910/2020-08-05_Modul3A_Nintedanib.pdf. [Zugriff am: 09.06.2026]
97. Schwarzkopf L, Witt S, Waelscher J, Polke M, Kreuter M. Associations between comorbidities, their treatment and survival in patients with interstitial lung diseases - a claims data analysis. Respir Res. 2018;19(1):73.
98. Buschulte K, Kabitz HJ, Hagmeyer L, Hammerl P, Esselmann A, Wiederhold C, et al. Disease trajectories in interstitial lung diseases - data from the EXCITING-ILD registry. Respir Res. 2024;25(1):113.
99. Schupp JC, Freitag-Wolf S, Bargagli E, Mihailovic-Vucinic V, Rottoli P, Grubanovic A, et al. Phenotypes of organ involvement in sarcoidosis. Eur Respir J. 2018;51(1).
100. Marie I, Hatron PY, Dominique S, Cherin P, Mouthon L, Menard JF. Short-term and long-term outcomes of interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis: a series of 107 patients. Arthritis Rheum. 2011;63(11):3439-47.
101. Chua F, Higton AM, Colebatch AN, O'Reilly K, Grubnic S, Vlahos I, et al. Idiopathic inflammatory myositis-associated interstitial lung disease: ethnicity differences and lung function trends in a British cohort. Rheumatology (Oxford). 2012;51(10):1870-6.
102. Roca F, Dominique S, Schmidt J, Smail A, Duhaut P, Levesque H, et al. Interstitial lung disease in primary Sjogren's syndrome. Autoimmun Rev. 2017;16(1):48-54.

103. Reiseter S, Gunnarsson R, Mogens Aalokken T, Lund MB, Mynarek G, Corander J, et al. Progression and mortality of interstitial lung disease in mixed connective tissue disease: a long-term observational nationwide cohort study. Rheumatology (Oxford). 2018;57(2):255-62.
104. Cobo-Ibanez T, Lopez-Longo FJ, Joven B, Carreira PE, Munoz-Fernandez S, Maldonado-Romero V, et al. Long-term pulmonary outcomes and mortality in idiopathic inflammatory myopathies associated with interstitial lung disease. Clin Rheumatol. 2019;38(3):803-15.
105. Hoffmann-Vold AM, Fretheim H, Halse AK, Seip M, Bitter H, Wallenius M, et al. Tracking Impact of Interstitial Lung Disease in Systemic Sclerosis in a Complete Nationwide Cohort. Am J Respir Crit Care Med. 2019;200(10):1258-66.
106. Jacob J, Hirani N, van Moorsel CHM, Rajagopalan S, Murchison JT, van Es HW, et al. Predicting outcomes in rheumatoid arthritis related interstitial lung disease. Eur Respir J. 2019;53(1).
107. Frantz C, Huscher D, Avouac J, Hachulla E, Balbir-Gurman A, Riemekasten G, et al. Outcomes of limited cutaneous systemic sclerosis patients: Results on more than 12,000 patients from the EUSTAR database. Autoimmun Rev. 2020;19(2):102452.
108. Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Jascayd®, Juli. 2026.
109. GKV-Spitzenverband. Kennzahlen der gesetzlichen Krankenversicherung, Stand: März 2026. 2026. Verfügbar unter: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/grafiken/gkv_kennzahlen/kennzahlen_gkv_2025_q4/20260316_GKV_Kennzahlen_Booklet_Q4-2025_300dpi_barrierefrei.pdf. [Zugriff am: 12.06.2026]
110. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Statistical Analyses Plan (SAP) of Observational Non-Interventional Study using Existing Data Protocol analysing Treatment Patterns in patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) and Progressive Pulmonary Fibrosis (PPF). 2026.
111. Gesundheitsforen Leipzig. Deutsche Analysedatenbank. 2026. Verfügbar unter: https://www.gesundheitsforen.net/services/gesundheitsoekonomie/deutsche-analysedatenbank. [Zugriff am: 09.06.2026]
112. Gesundheitsforen Leipzig, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Deutsche Analyse Datenbank. Analysis of a German Claims Database: Evaluation of Epidemiology, Treatment Patterns, and Health Care Resource Utilization in Patients with IPF and PPF. 2026.
113. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Berechnung der Patientenzahlen. 2026.
114. Ageely G, Souza C, De Boer K, Zahra S, Gomes M, Voduc N. The Impact of Multidisciplinary Discussion (MDD) in the Diagnosis and Management of Fibrotic Interstitial Lung Diseases. Can Respir J. 2020;2020:9026171.
115. Chaudhuri N, Spencer L, Greaves M, Bishop P, Chaturvedi A, Leonard C. A Review of the Multidisciplinary Diagnosis of Interstitial Lung Diseases: A Retrospective Analysis in a Single UK Specialist Centre. J Clin Med. 2016;5(8).
116. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Statistik über Versicherte, gegliedert nach Status, Alter, Wohnort und Kassenart (KM6-Mitgliederstatistik). 2023.
117. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Statistik über Versicherte, gegliedert nach Status, Alter, Wohnort und Kassenart (KM6-Mitgliederstatistik). 2025.
118. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung

von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Nintedanib (neues Anwendungsgebiet: andere chronische progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankungen (PF-ILDs)). 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4696/2021-02-04_AM-RL-XII_Nintedanib-PF-ILDs_D-568_BAnz.pdf. [Zugriff am: 12.06.2026]

119. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Nintedanib (andere chronische progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankungen) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (IQWiG-Berichte – Nr. 994). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3912/2020-08-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Nintedanib_D-568.pdf. [Zugriff am: 12.06.2026]

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-18 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind in den entsprechenden Abschnitten von Modul 3 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien/Therapieoptionen anzugeben. Dies schließt auch Angaben zur zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln ein, sofern diese ausnahmsweise als zweckmäßige Vergleichstherapie oder Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt wurden.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispiel kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient ***pro Jahr*** *und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, zum Beispiel 12 Wochen versus 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, zum Beispiel 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, zum Beispiel maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr. Sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die Angaben zum Behandlungsmodus anhand geeigneter Quellen zu begründen. Die Behandlung ist in diesen Fällen grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen. Ausnahmen sind zu begründen.

Tabelle 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe**	**Behandlungs-modus**	**Anzahl Be-handlungen pro Patient pro Jahr (gegebenen-falls Spanne)**	**Behandlungs dauer je Behandlung in Tagen (gegebenen-falls Spanne)**	**Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr (gegebenen-falls Spanne)**
Nerandomilast	Erwachsene mit PPF	kontinuierlich: 2x täglich 18 mg per os[a] (oder 2x täglich 9 mg per os[a])	365	kontinuierlich 365 Tage	kontinuierlich 365 Tage
Nintedanib	Erwachsene mit PF-ILD[b]	kontinuierlich: 2x täglich 150 mg per os[c] (oder 2x täglich 100 mg per os[c])	365	kontinuierlich 365 Tage	kontinuierlich 365 Tage

Wenn eine Behandlung länger als ein Jahr, aber nicht dauerhaft durchgeführt werden muss und sich die Behandlung zwischen den Jahren unterscheidet, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Angaben dann pro Patient sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer zu jeder Patientengruppe erfolgen.

a: Nerandomilast in einer Dosierung von 18 mg zweimal täglich; im Rahmen eines Nebenwirkungs-Managements kann eine Reduktion auf 9 mg zweimal täglich erfolgen (Fachinformation Jascayd®, Abschnitt 3.4) [1].
b: Der Begriff PF-ILD ist synonym zum Begriff PPF zu verstehen. Die Bezeichnung PPF entspricht der aktuellen vorgeschlagenen Nomenklatur (Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP), 2022).
c: Nintedanib in einer Dosierung von 150 mg zweimal täglich; im Rahmen eines Nebenwirkungs-Managements kann eine Reduktion auf 100 mg zweimal täglich erfolgen (Fachinformation Ofev®, Abschnitt 3.4) [2].
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe in Tabelle 3-12 basiert auf den Vorgaben der aktuellen Fachinformationen für Nerandomilast (Jascayd®) [1]. Diese umfasst alle PPF-Patientinnen und -Patienten gemäß der ATS/ERS/JRS/ALAT-Klassifikationskriterien, ausgenommen der Patientinnen und Patienten mit seltenen erblichen Problemen wie Galactose-Intoleranz, totalem Laktasemangel oder Glukose-Galactose-Malabsorption. Die empfohlene Dosis beträgt 18 mg oral alle 12 Stunden (36 mg Tagesgesamtdosis). Die Behandlung soll kontinuierlich erfolgen. Gemäß Fachinformation ist die Therapiedauer nicht beschränkt, damit ergeben sich 365 Behandlungstage pro Jahr. Die Anwendung der Dosis von 9 mg zweimal täglich wird nur bei Patientinnen und Patienten empfohlen, die die Dosis von zweimal 18 mg täglich nicht tolerieren. Sobald die Nebenwirkung abgeklungen ist oder ausreichend unter Kontrolle gebracht wurde, kann die Behandlung mit der empfohlenen Dosis von zweimal täglich 18 mg fortgesetzt werden.

Die Angaben zur Therapie mit Nintedanib umfasst alle PPF-Patientinnen und -Patienten gemäß der ATS/ERS/JRS/ALAT-Klassifikationskriterien, ausgenommen die Patientinnen und Patienten, die eine Unverträglichkeit gegenüber Nintedanib, Erdnuss, Soja oder einem anderen Inhaltsstoff des Arzneimittels haben sowie schwangeren Patientinnen. Die Angaben zur Therapie mit Nintedanib wurden der Fachinformation entnommen [2]. Die empfohlene Dosis beträgt 150 mg oral alle 12 Stunden (300 mg Tagesgesamtdosis). Die Behandlung soll kontinuierlich erfolgen. Gemäß Fachinformation ist die Therapiedauer nicht beschränkt, damit ergeben sich 365 Behandlungstage pro Jahr. Die Anwendung der Dosis von 100 mg zweimal täglich wird nur bei Patientinnen und Patienten empfohlen, die die Dosis von zweimal 150 mg täglich nicht tolerieren.

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (zum Beispiel mg) gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosis, falls erforderlich als Spanne, an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf (unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf infolge einer begrenzten Behandlungsdauer). Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe**	**Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)**	**Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)**	**Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)**
Nerandomilast	Erwachsene mit PPF	365 Tage	1 Filmtablette 18 mg[a] (9 mg[a])	Jahresdurchschnittsverbrauch: 730 Kapseln ≙ 13.140 mg (bei 2x 18 mg pro Tag) 730 Kapseln ≙ 6.570 mg (bei 2x 9 mg pro Tag)
Nintedanib	Erwachsene mit PF-ILD[b]	365 Tage	1 Kapsel ≙ 150 mg[c] (100 mg[c])	Jahresdurchschnittsverbrauch: 730 Kapseln ≙ 109.500 mg (bei 2x 150 mg pro Tag) 730 Kapseln ≙ 73.000 mg (bei 2x 100 mg pro Tag)

a: Nerandomilast in einer Dosierung von 18 mg zweimal täglich; im Rahmen eines Nebenwirkungs-Managements kann eine Reduktion auf 9 mg zweimal täglich erfolgen (Fachinformation Jascayd®, Abschnitt 3.4) [1].
b: Der Begriff PF-ILD ist synonym zum Begriff PPF zu verstehen. Die Bezeichnung PPF entspricht der aktuellen vorgeschlagenen Nomenklatur [3].
c: Nintedanib in einer Dosierung von 150 mg zweimal täglich; im Rahmen eines Nebenwirkungs-Managements kann eine Reduktion auf 100 mg zweimal täglich erfolgen (Fachinformation Ofev®, Abschnitt 3.4) [2].
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie gegebenenfalls Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (zum Beispiel IU, Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Der Jahresdurchschnittsverbrauch von Nerandomilast wurde anhand der in der Fachinformation von Jascayd® vorgeschriebenen Tagesdosis von zweimal 18 mg Nerandomilast (sowie zusätzlich der reduzierten Dosis von zweimal 9 mg) berechnet [1]. Gemäß der Fachinformation von Jascayd® ist die Dauer der Anwendung für Nerandomilast nicht beschränkt. Somit wird die Behandlungsdauer bezogen auf ein Jahr mit 365 Tagen definiert. Die amtliche definierte Tagesdosis (DDD) gemäß Anatomisch-Therapeutisch-Chemischem Code (ATC)-Index entspricht 36 mg. Sollte diese Dosis nicht toleriert werden, kann eine Dosisreduktion auf zweimal 9 mg täglich erfolgen Sobald die Nebenwirkung abgeklungen ist oder ausreichend unter Kontrolle gebracht wurde, kann die Behandlung mit der empfohlenen Dosis von zweimal täglich 18 mg fortgesetzt werden (Abschnitt 3.4).

Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patientin und Patient:
365 Tage x 2 Gaben/Tag x 18 mg Nerandomilast /Gabe = 13.140 mg Nerandomilast

365 Tage x 2 Gaben/Tag x 9 mg Nerandomilast/Gabe = 6.570 mg Nerandomilast

Der Jahresdurchschnittsverbrauch von Nintedanib wurde anhand der in der Fachinformation vorgeschriebenen Tagesdosis von zweimal 150 mg Nintedanib (sowie zusätzlich der reduzierten Dosis von zweimal 100 mg) berechnet [2]. Gemäß der Fachinformation ist die Dauer der Anwendung für Nintedanib nicht beschränkt. Somit wird die Behandlungsdauer bezogen auf ein Jahr mit 365 Tagen definiert. Die amtliche DDD gemäß ATC-Index entspricht 300 mg. Sollte diese Dosis nicht toleriert werden, kann eine Dosisreduktion auf zweimal 100 mg täglich erfolgen (Abschnitt 3.4).

Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patientin und Patient:
365 Tage x 2 Gaben/Tag x 150 mg Nintedanib/Gabe = 109.500 mg Nintedanib
365 Tage x 2 Gaben/Tag x 100 mg Nintedanib/Gabe = 73.000 mg Nintedanib

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-14 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Bei Festbeträgen mit generischem Wettbewerb sind zusätzlich zum Apothekenrabatt nach § 130 SGB V Herstellerrabatte nach § 130a SGB V abzuziehen, die auf Basis der Festbeträge berechnet wurden. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)**	**Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro**
Nerandomilast	7.388,72 € (9 mg Kapseln, 60 Stk, N2, PZN 19669622)	6.968,31 €
	7.388,72 € (18 mg Kapseln, 60 Stk, N2, PZN 19669668)	6.968,31 €
Nintedanib	261,45 € (100 mg Kapseln, 60 Stk, N2, PZN 19398092)	247,85 €
	325,99 € (150 mg Kapseln, 60 Stk, N2, PZN 19398117)	309,32 €
Quelle: Lauer-Taxe® (Stichtag: 01.07.2026) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Wirkstärke, Darreichungsform, Packungsgröße sowie Preise und Rabatte wurden der Lauer-Taxe® (Stichtag: 01.07.2026) entnommen. Der GKV-relevante Arzneimittelpreis wurde gemäß § 130 und § 130a Sozialgesetzbuch (SGB) V wie folgt berechnet:

$GKV\text{-}relevanter\ Arzneimittelpreis$ = Apothekenverkaufspreis − ($Apothekenabschlag$ + $Herstellerrabatt$)

Zu berücksichtigende gesetzliche Rabatte bei der Medikamentenversorgung:

• Rabatt nach § 130 Abs. 1 und 1a SGB V = Apothekenabschlag von 1,77 €/Packung (gültig ab 01. Februar 2025)

• Rabatt nach § 130a Abs. 1 und 1b SGB V = Herstellerrabatt von 7% (sofern nicht abgelöst)

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Sofern bei der Anwendung der jeweiligen Therapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen darzustellen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Gemäß Fachinformation lediglich empfohlene Leistungen sind nicht als notwendige Leistungen anzusehen. Ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie definiert, so sind ausschließlich diejenigen Leistungen zu berücksichtigen, die sich zwischen der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Fügen Sie für jede Therapie, jede Population beziehungsweise Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie Ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe**	**Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung**	**Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera**	**Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr**
Nerandomilast	Erwachsene mit PPF	--	--	--
Nintedanib	Erwachsene mit PF-ILD[a]	--	--	--

a: Der Begriff PF-ILD ist synonym zum Begriff PPF zu verstehen. Die Bezeichnung PPF entspricht der aktuellen vorgeschlagenen Nomenklatur [3].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Gemäß Dossier-Vorlage sollen in den Kosten für zusätzliche Leistungen nur die Leistungen aufgeführt werden, die zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie regelhaft unterschiedlich sind. Es bestehen bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen. Somit sind hierfür anfallende Kosten nicht als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-15 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS-Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	**Kosten pro Leistung in Euro**
--	--
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Es werden keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen berücksichtigt.

Geben Sie in Tabelle 3-17 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-15 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-16 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population beziehungsweise Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe**	**Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung**	**Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro**
Nerandomilast	Erwachsene mit PPF	--	--
Nintedanib	Erwachsene mit PF-ILD[a]	--	--
a: Der Begriff PF-ILD ist synonym zum Begriff PPF zu verstehen. Die Bezeichnung PPF entspricht der aktuellen vorgeschlagenen Nomenklatur [3]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-18 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie. Weisen Sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit, variierende Behandlungsdauern sowie variierende Verbräuche pro Gabe sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	Bezeichnung der Population beziehungs-weise Patienten-gruppe	Arzneimittel-kosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahresthera-piekosten pro Patient in Euro
Nerandomilast	Erwachsene Patienten mit PPF	84.781,11 € bei 2x täglich 9/18 mg per os	--	--	84.781,11 €
Nintedanib	Erwachsene Patienten mit PF-ILD[a]	3.763,39 € bei 2x täglich 150 mg per os (3.015,51 € bei 2x täglich 100 mg per os)	--	--	3.015,15 € - 3.763,39 €

a: Der Begriff PF-ILD ist synonym zum Begriff PPF zu verstehen. Die Bezeichnung PPF entspricht der aktuellen vorgeschlagenen Nomenklatur [3].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Nerandomilast (Jascayd®, 18 mg und 9 mg) wird in einer Packungsgröße von 60 Filmtabletten vertrieben. Bei einer zweimal täglichen Gabe werden somit pro Jahr 365 x 2 = 73 Filmtabletten und 730/60 = 12,1667 Packungen verbraucht. Pro Packung mit 60 Filmtabletten entstehen der GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte Kosten von 6.968,31 € (9/18 mg), sodass sich die entsprechenden Jahrestherapiekosten für die Therapie mit Jascayd® in Höhe von 12,1667 x 6.968,31 € (9/18 mg) = 84.781,11 € ergeben.

Nintedanib (NINTEDANIB PUREN; 150 mg und 100 mg) wird in einer Packungsgröße von 60 Kapseln vertrieben. Bei einer zweimal täglichen Gabe werden somit pro Jahr 365 x 2 = 730 Kapseln und 730/60 = 12,1667 Packungen verbraucht. Pro Packung mit 60 Kapseln entstehen der GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte Kosten von 309,32 € (150 mg) und 247,85 € (100 mg), sodass sich die entsprechenden Jahrestherapiekosten für die Therapie mit Nintedanib in Höhe von 12,1667 x 309,32 € (150 mg) = 3.763,39 € ergeben. Für die niedrigere Dosierung belaufen sich die Jahrestherapiekosten demzufolge auf 12,1667 x 247,85 € (100 mg) = 3.015,51 €.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu

bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Wie in Abschnitt 3.1 dargelegt, wird von Nintedanib als zVT ausgegangen. Es handelt sich bei Ofev® um eine orale Therapie ohne besondere Anforderungen an die Infrastruktur. Daher kann mit Ausnahme der Therapieeinstellung aufgrund der komplexen Diagnosesicherung oder der Behandlung anderer Komplikationen der Erkrankung davon ausgegangen werden, dass die Patientinnen und Patienten überwiegend ambulant behandelt werden.

Gegen die Therapie mit Nintedanib bestehen außer Schwangerschaft und Überempfindlichkeit gegenüber den Bestandteilen des Arzneimittels keine Gegenanzeigen. Verordnungseinschränkungen liegen in Deutschland nicht vor. Im Versorgungsalltag ist dennoch zu beobachten, dass ein relevanter Teil der Patientinnen und Patienten mit diagnostizierter PPF nicht mit Nintedanib behandelt wird (siehe Abschnitt 3.2.2). Eine mögliche Ursache ist das Fehlen weiterer spezifischer Therapieoption (wie Pirfenidon bei IPF) als Alternative beim Auftreten belastender Nebenwirkungen unter Nintedanib. Vorstellbar ist auch, dass zunächst – im Einklang mit den Empfehlungen der deutschen S2k-Leitlinie – bei der PPF über die Optimierung der Behandlung der Grunderkrankung eine positive Beeinflussung der ILD angestrebt wird.

Als nicht-medikamentöse Behandlung kommen im vorliegenden Anwendungsgebiet physiotherapeutisch begleitete Maßnahmen (z. B. medizinische Trainingstherapie, Ausdauertraining und Atemübungen), die pulmonale Rehabilitation und die Langzeit-Sauerstofftherapie in Betracht sowie für wenige Patientinnen und Patienten auch die autologe Stammzelltransplantation oder die Lungentransplantation. Was die Versorgungssituation für die Lungentransplantation betrifft, so ist diese aufgrund der begrenzten Verfügbarkeit von Spenderorganen limitiert. Dagegen kommen die Physiotherapie, pulmonale Rehabilitation und die Langzeit-Sauerstofftherapie grundsätzlich für alle vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfassten Patientinnen und Patienten infrage. Versorgungsdaten hierfür liegen zwar nicht vor; es wird jedoch nicht von einer Limitation dieser Behandlungsoptionen ausgegangen.

Kontraindikation

Basierend auf der Fachinformation ist Jascayd® kontraindiziert bei Patientinnen und Patienten mit Überempfindlichkeit gegenüber der Wirkstoffe entsprechend der Sektion 6.1 der Fachinformation [1].

Patientenpräferenzen

Patientenpräferenzen, die zu einer Bevorzugung der vorhandenen Therapieoptionen führen würden, sind derzeit noch nicht bekannt. Der im Versorgungsalltag tatsächlich anfallende Verbrauch von Nerandomilast wird auch durch die Therapietreue der behandelten Patientinnen und Patienten beeinflusst. Es wird davon ausgegangen, dass sich aufgrund der Schwere der Erkrankung und der lebensbedrohlichen Umstände die Einnahme-Compliance unter nicht kontrollierten Bedingungen ähnlich entwickelt wie unter Studienbedingungen.

Versorgungsanteile für Nerandomilast (ambulant und stationär)

Es handelt sich bei Nerandomilast um eine orale Therapie ohne besondere Anforderungen an die Infrastruktur (Abschnitt 3.4.1). Daher kann mit Ausnahme der Therapieeinstellung aufgrund der komplexen Diagnosesicherung, dem Auftreten von akuten Exazerbationen oder anderen Komplikationen davon ausgegangen werden, dass die Patientinnen und Patienten überwiegend ambulant behandelt werden.

Die Grundgesamtheit der PPF-Patientinnen und -Patienten teilt sich in verschiedene Versorgungsanteile auf, zu denen neben mit Nerandomilast behandelte Patientinnen und Patienten auch Patientinnen und Patienten zählen, die zusätzlich oder ausschließlich mit Nintedanib behandelt werden.

Aufgrund der hier genannten Einflussfaktoren, wie Kontraindikationen und Marktanteile wird die Anzahl der in der Versorgungsrealität behandelten Patientinnen und Patienten kleiner sein als die in Abschnitt 3.2 hergeleitet.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die in Abschnitt 3.3.5 auf die einzelne Patientin bzw. den einzelnen Patienten bezogenen Therapiekosten werden vor allem durch Therapietreue beeinflusst. Es ist davon auszugehen, dass sich aufgrund der Schwere der Erkrankung insgesamt sehr guten Verträglichkeit von Nerandomilast die Einnahme-Compliance im klinischen Alltag ähnlich entwickelt wie unter Studienbedingungen. Dadurch ergeben sich keine nennenswerten Änderungen der beschriebenen Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und gegebenenfalls zu diskutieren. Neben Fachinformationen sind vorrangig evidenzbasierte Leitlinien beziehungsweise diesen zugrunde liegende Studien geeignete Quellen. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Recherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Recherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Angaben zur Behandlungsdauer (Abschnitt 3.3.1) und zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel Nerandomilast (Abschnitt 3.3.2) basieren auf der aktuellen Fachinformation von Jascayd® [1].

Die Angaben zur Behandlungsdauer (Abschnitt 3.3.1) und zum Verbrauch für die zVT Nintedanib (Abschnitt 3.3.2) basieren auf der aktuellen Fachinformation von Ofev® [2].

Grundlagen für die Berechnung der Arzneimittelkosten (Abschnitte 3.3.3 bis 3.3.5) ist die Lauer-Taxe® (Stichtag: 01.07.2026). Es wurden die gesetzlichen Rabatte berücksichtigt und der Mehrwertsteuersatz von 19% zugrunde gelegt.

Die Berechnung der Therapiekosten erfolgte in Excel [4].

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Jascayd®, Juli. 2026.
2. Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Ofev®, März. 2025.
3. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP). S2k-Leitlinie Pharmakotherapie der idiopathischen Lungenfibrose (ein Update) und anderer progredienter pulmonaler Fibrosen (Registernummer 020 - 025) Version 2.0. 2022.
4. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Jahrestherapiekosten PPF. 2026.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des Weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Informationen zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Fachinformation von Jascayd® entnommen [1]

Anwendungsgebiete

Jascayd® wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose (Idiopathic Pulmonary Fibrosis, IPF).

Jascayd® wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit progredienter pulmonaler Fibrose (PPF).

Anforderungen an die Diagnostik

Jascayd® weist keine besonderen Anforderungen, die über die Fachinformation hinaus gehen, auf.

Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen

Die Behandlung sollte von Ärzten eingeleitet werden, die in der Behandlung von Krankheiten, für die Jascayd® zugelassen ist, erfahren sind.

Anforderungen an die Infrastruktur, Lagerung und Entsorgung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Es sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Die Haltbarkeit von Jascayd® beträgt 2 Jahre.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Anforderungen an die Art der Anwendung und Dauer der Behandlung

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 18 mg zweimal täglich in einem ungefähren Abstand von 12 Stunden.

Abhängig von der individuellen Verträglichkeit des Patienten hinsichtlich der Nebenwirkungen Diarrhö oder Gewichtsverlust (siehe Abschnitt 4.4 und Abschnitt 4.8 der Fachinformation), und abhängig vom erwarteten Nutzen der Behandlung mit Nerandomilast (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation), kann die Dosis auf 9 mg zweimal täglich reduziert werden (außer bei Patienten, die gleichzeitig Pirfenidon oder starke oder mäßige Induktoren von Cytochrom P450 3A (CYP3A) anwenden, siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation). Sobald die Nebenwirkung abgeklungen ist oder ausreichend unter Kontrolle gebracht wurde, kann die Behandlung mit der empfohlenen Dosis von zweimal täglich 18 mg fortgesetzt werden.

Wird eine Dosis versäumt, ist die nächste Dosis zum nächsten planmäßigen Zeitpunkt einzunehmen. Der Patient darf keine zusätzliche Dosis einnehmen. Die empfohlene maximale Dosis von 18 mg zweimal täglich darf nicht überschritten werden.

Gleichzeitige Anwendung mit starken CYP3A-Inhibitoren

Bei gleichzeitiger Anwendung mit starken CYP3A-Inhibitoren muss die Dosis auf 9 mg zweimal täglich reduziert werden (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Gleichzeitige Anwendung mit starken oder mäßigen CYP3A-Induktoren

Bei gleichzeitiger Anwendung mit starken oder mäßigen CYP3A-Induktoren beträgt die empfohlene Dosis 18 mg zweimal täglich und darf nicht auf 9 mg zweimal täglich reduziert werden (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Gleichzeitige Anwendung mit Pirfenidon

Die gleichzeitige Anwendung mit Pirfenidon reduzierte die Exposition gegenüber Nerandomilast um ca. 50 % (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation). Bei Patienten, die Pirfenidon anwenden, beträgt die empfohlene Dosis 18 mg zweimal täglich; sie darf nicht auf 9 mg zweimal täglich reduziert werden.

Ältere

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter, mäßiger oder schwerer Niereninsuffizienz (Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR] ≥ 15 und < 90 ml/min, basierend auf der Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration [CKD-EPI]-Formel) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Die Behandlung von Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (eGFR < 15 ml/min) wird nicht empfohlen. Die Pharmakokinetik, Sicherheit und Wirksamkeit von Nerandomilast wurden bei diesen Patienten nicht untersucht.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter (Child-Pugh-Klasse A) oder mäßiger (Child-Pugh-Klasse B) Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Die Behandlung von Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) wird nicht empfohlen. Die Pharmakokinetik, Sicherheit und Wirksamkeit von Nerandomilast bei diesen Patienten wurden nicht untersucht.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Jascayd® ist zum Einnehmen. Die Tabletten sind unzerteilt mit Wasser zu schlucken. Jascayd® kann zu oder unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Alternative Art der Anwendung

Für Patienten, die Schwierigkeiten beim Schlucken der ganzen Tablette haben, kann die Tablette in einem Glas mit etwa 100 ml stillem Trinkwasser bei Raumtemperatur aufgelöst werden. Es dürfen keine anderen Flüssigkeiten verwendet werden. Die Tablette soll unzerkleinert in Wasser gegeben und etwa 15-20 Minuten lang regelmäßig umgerührt werden, bis sie sich in sehr kleine Stücke aufgelöst hat (die Tablette löst sich nicht vollständig auf). Die entstandene Suspension soll innerhalb von 2 Stunden nach dem Anrühren getrunken werden. Wird die Suspension nicht sofort getrunken, muss sie vor dem Trinken erneut umgerührt werden. Das Glas sollte mit etwa 100 ml Wasser gespült werden; diese Flüssigkeit muss ebenfalls getrunken werden, um die vollständige Einnahme der Dosis sicherzustellen.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Diarrhö, Übelkeit und verminderter Appetit

In klinischen Studien wurden Diarrhö, Übelkeit und verminderter Appetit häufig als Nebenwirkungen berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation), insbesondere bei Patienten, die Nerandomilast in Kombination mit Nintedanib oder Pirfenidon erhielten. Bei den meisten Patienten waren diese Nebenwirkungen von leichter bis mäßiger Ausprägung. Die Patienten sollten überwacht und Nebenwirkungen gegebenenfalls mit geeigneten symptomatischen Maßnahmen wie Flüssigkeitszufuhr sowie Antidiarrhoika oder Antiemetika behandelt werden. Eine Reduzierung der Hintergrundtherapie mit Nintedanib oder Pirfenidon sollte gemäß den Empfehlungen in den jeweiligen Fachinformationen erfolgen. Vorsicht ist geboten bei Patienten, die geschwächt sind, bereits gastrointestinale Symptome aufweisen oder zuvor unter Nintedanib oder Pirfenidon signifikante gastrointestinale Nebenwirkungen erlitten haben. Wenn Patienten mit schwerer oder anhaltender Diarrhö, Übelkeit oder vermindertem Appetit nicht auf eine symptomatische Behandlung, eine Dosisreduktion (siehe Abschnitt 4.2

der Fachinformation) oder eine Unterbrechung der Behandlung ansprechen, sollte die Behandlung mit Nerandomilast abgebrochen werden.

Gewichtsverlust

Die Behandlung mit Nerandomilast wurde mit einem dosisabhängigen Gewichtsverlust in Verbindung gebracht, insbesondere bei gleichzeitiger Anwendung von Nintedanib. Das Körpergewicht sollte während der Therapie regelmäßig kontrolliert werden. Wenn ein unerklärlicher Gewichtsverlust fortschreitet oder klinisch bedenklich wird, sollte die Behandlung neu bewertet und eine Dosisreduktion oder ein Abbruch der Behandlung in Betracht gezogen werden. Nerandomilast sollte bei Patienten, die untergewichtig sind oder an Erkrankungen leiden, bei denen ein weiterer Gewichtsverlust medizinisch unerwünscht sein könnte, mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Psychiatrische Erkrankungen

Psychiatrische Erkrankungen können bei Patienten mit IPF und PPF häufig als Komorbidität auftreten. In klinischen Studien mit Nerandomilast wurden über alle Behandlungsgruppen hinweg psychiatrische Ereignisse, darunter auch sehr seltene Fälle von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten, berichtet. Es wird eine routinemäßige Überwachung auf psychiatrische Erkrankungen empfohlen.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Lactose

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Filmtablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Starke CYP3A-Inhibitoren

Klinische Auswirkungen

Unter der Gabe einer Einzeldosis von 6 mg Nerandomilast zusammen mit mehreren Dosen Itraconazol (einem starken dualen Inhibitor von CYP3A und P-gp) an Probanden erhöhte sich die Exposition gegenüber Nerandomilast um das 2,2-Fache hinsichtlich der Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) und um das 1,3-Fache hinsichtlich der maximalen Plasmakonzentration (C_{max}).

Intervention

Bei gleichzeitiger Anwendung mit starken CYP3A-Inhibitoren muss die Dosis auf 9 mg zweimal täglich reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Beispiele

Clarithromycin, Itraconazol, Ritonavir

Starke oder mäßige CYP3A-Induktoren

Klinische Auswirkungen

Bei der gleichzeitigen Verabreichung einer Einzeldosis von 18 mg Nerandomilast zusammen mit Mehrfachdosen von Carbamazepin (einem starken CYP3A-Induktor) an gesunde Probanden verringerte sich die Exposition von Nerandomilast um 51 % hinsichtlich der AUC und um 31 % hinsichtlich der $_{Cmax}$.

Bei gleichzeitiger Verabreichung einer Einzeldosis von 18 mg Nerandomilast mit Mehrfachdosen von Bosentan (einem mäßigen CYP3A-Induktor) an gesunde Probanden verringerte sich die Exposition von Nerandomilast um 41 % hinsichtlich der AUC und um 15 % hinsichtlich der C_{max}.

Intervention

Bei gleichzeitiger Anwendung mit starken oder mäßigen CYP3A-Induktoren beträgt die empfohlene Dosis 18 mg zweimal täglich und darf nicht auf 9 mg zweimal täglich reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Beispiele

Carbamazepin, Johanniskraut, Rifampicin, Phenytoin, Bosentan, Metamizol.

Pirfenidon

Klinische Auswirkungen

Die gleichzeitige Anwendung mit Pirfenidon reduzierte die Exposition gegenüber Nerandomilast um ca. 50 %, basierend auf der Trough Plasma Concentration at Seady-State ($C_{trough, ss}$); beobachtet wurde dies in der Phase III-Studie bei Patienten mit IPF. Basierend auf *In-vitro*-Daten kann Pirfenidon die CYP3A-Aktivität induzieren und zu einer verminderten Nerandomilast-Exposition führen. Bei der gleichzeitigen Anwendung von Nerandomilast mit Pirfenidon bei Patienten mit IPF in dieser Phase III-Studie wurde unter der 9 mg-Dosis keine Wirksamkeit beobachtet, unter der 18 mg-Dosis wurde hingegen eine Reduktion der Abnahme der FVC beobachtet (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation)

Intervention

Bei Patienten, die Pirfenidon anwenden, beträgt die empfohlene Dosis 18 mg zweimal täglich; sie darf nicht auf 9 mg zweimal täglich reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Nintedanib

Die gleichzeitige Anwendung mit Nintedanib veränderte die Exposition gegenüber Nerandomilast nicht – basierend auf den Talspiegelkonzentrationen im Steady State.

Wirkungen von Nerandomilast auf andere Arzneimittel

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Nerandomilast wurden keine klinisch relevanten Unterschiede in der Pharmakokinetik der folgenden Wirkstoffe beobachtet: Pirfenidon, Nintedanib und orales Midazolam (CYP3A4-Substrat). Basierend auf den Ergebnissen zur gleichzeitigen Anwendung mit Midazolam ist nicht zu erwarten, dass Nerandomilast die systemische Exposition anderer Arzneimittel, die hauptsächlich über CYP3A metabolisiert werden (z. B. orale Kontrazeptiva), verringert oder erhöht.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Empfängnisverhütung

Laut Erkenntnissen aus tierexperimentellen Studien kann Nerandomilast Fehlgeburten verursachen (siehe nachstehenden Abschnitt „Schwangerschaft“ sowie Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Frauen im gebärfähigen Alter sollten darauf hingewiesen werden, während der Behandlung eine Schwangerschaft zu vermeiden und zuverlässige Verhütungsmethoden anzuwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Nerandomilast bei Schwangeren vor. Laut Erkenntnissen aus tierexperimentellen Studien kann Nerandomilast Fehlgeburten verursachen (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Frauen im gebärfähigen Alter sollten darauf hingewiesen werden, während der Einnahme von Jascayd® eine Schwangerschaft zu vermeiden. Die Anwendung von Jascayd® während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Patientinnen sollten darauf hingewiesen werden, ihren Arzt zu informieren, wenn sie während der Therapie mit Jascayd® schwanger werden oder eine Schwangerschaft vermuten. Schwangere Frauen und Frauen im gebärfähigen Alter müssen über das mögliche Risiko einer Fehlgeburt aufgeklärt werden.

Stillzeit

Es liegen keine Daten zum Übergang von Nerandomilast in die Muttermilch oder zu dessen Auswirkungen auf das gestillte Kind oder die Milchproduktion vor. Studien an Ratten haben Hinweise auf eine Ausscheidung von Nerandomilast in die Milch gezeigt (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen soll während der Behandlung mit Jascayd® unterbrochen werden.

Fertilität

Zur Wirkung von Nerandomilast auf die menschliche Fertilität liegen keine Daten vor. Bei männlichen und weiblichen Ratten wurden unter der 4-fachen Humanexposition keine

negativen Auswirkungen auf die Fertilität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Überdosierung

Symptome

In klinischen Studien wurden Einzeldosen von bis zu 48 mg Nerandomilast an Probanden untersucht, ohne dass dosislimitierende Toxizität auftrat. Fälle versehentlicher Überdosierung wurden bei Patienten berichtet, die Dosen von bis zu 72 mg/Tag über einen Zeitraum von bis zu 17 Tagen erhielten. Die beobachteten Nebenwirkungen entsprachen dem bekannten Sicherheitsprofil von Nerandomilast.

Therapie

Im Falle einer Überdosierung wird empfohlen, den Patienten auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen zu überwachen und eine angemessene symptomatische Behandlung einzuleiten.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen liegen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten vor.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des EPAR des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Sofern Angaben zu den Bedingungen für das Inverkehrbringen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Es bestehen keine von der Fachinformation abweichenden Anforderungen für eine qualitätsgesicherte Anwendung [2].

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen liegen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten vor.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des

Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Sofern Angaben zu den Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Der vorliegende Assessment Report enthält keine Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind. Somit ergeben sich daraus keine Anforderungen für Nerandomilast [2].

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine von den zuvor genannten Anforderungen abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im EPAR veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Sofern Informationen zum Risk-Management-Plan im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Der Risk Management Plan (RMP) ist Bestandteil der Zulassungsunterlagen. Es sind keine „wichtige identifizierte Risiken“ oder „wichtige potentielle Risiken“ identifiziert worden [2].

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine von den zuvor genannten Anforderungen abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und gegebenenfalls notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Sofern Informationen zu weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Es liegen keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung als die zuvor genannten vor.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine von den zuvor genannten Anforderungen abweichenden Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Sofern Informationen zum Vorgehen der Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.4.2 bis 3.4.5 im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Angaben für Abschnitt 3.4 wurden der Fachinformation sowie dem EPAR der Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) zu Jascayd® entnommen [1, 2].

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

Sollten zu den Nachweisen aus dem EU-Dossier für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in den Abschnitten 3.4.2 bis 3.4.5 Quellen im EU-Dossier hinterlegt sein, ist auf diese zu verweisen. Hierfür sind die Vorgaben zur Aufbereitung von Verweisen in Modul 5 in den Abschnitten 1.3 und 4.1 des Dokumentes zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers (Anlage II.1) zu beachten.

1. Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Jascayd®, Juli. 2026.
2. European Medicines Agency (EMA). Assessment report - Jascayd. International non-proprietary name: nerandomilast. Procedure No. EMEA/H/C/006405/0000. 2026.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-19 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-19: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Num-mer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
	Nicht zutreffend		
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Juni 2026 [1].

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-19*, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-19 bei.*

Nicht zutreffend.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Nicht zutreffend.

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren Sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die gegebenenfalls notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Jascayd®, Juli. 2026.

3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben

Für ab 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachte Arzneimittel ist die Anzahl der Prüfungsteilnehmer an klinischen Prüfungen zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer anzugeben.

Die Angaben dienen der Feststellung, ob die klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt.

Es sind alle vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten oder in Auftrag gegebenen Studien aufzuführen, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V in Verbindung mit § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden.

Bezüglich der Zulassungsstudien sind alle Studien anzugeben, welche der Zulassungsbehörde in Abschnitt 2.7.3 (Summary of Clinical Efficacy) und 2.7.4 (Summary of Clinical Safety) des Zulassungsdossiers in dem zur Zulassung beantragten Anwendungsgebiet übermittelt wurden, bei denen der pharmazeutische Unternehmer Sponsor war oder ist oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist. Darüber hinaus sind zusätzlich solche Studien anzugeben, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden und bei denen der pharmazeutische Unternehmer Sponsor war oder ist oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist. Sofern im Common Technical Document (CTD) des Zulassungsdossiers Studien enthalten sind, die nicht in die Berechnung einbezogen werden sollen, da der pharmazeutische Unternehmer nicht der Sponsor war oder ist oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist, sind entsprechende Begründungen mit Belegen beizufügen.

Einzubeziehen in die Ermittlung sind ausschließlich klinische Prüfungen, wie sie in Artikel 2 Absatz 2 Nummer 2 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG (ABl. L 158 vom 27.5.2014, S. 1) definiert werden. Sonstige, nichtinterventionelle klinische Studien wie etwa Anwendungsbeobachtungen sind nicht zu berücksichtigen.

Als Bezugspopulation für die Berechnung ist sowohl bei randomisierten als auch nichtrandomisierten Studien die Intention-to-treat (ITT)-Population beziehungsweise alle in die Studie eingeschlossenen Patienten heranzuziehen. Zudem sind nur klinische Prüfungen einzubeziehen, die in einem Studienregister/einer Studienergebnisdatenbank registriert worden

sind und bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmer abgeschlossen ist (last patient in (LPI) beziehungsweise last patient first visit (LPFV)).

Open-Label-Extension-Studien (OLE) sind nicht zusätzlich einzubeziehen, wenn in die OLE ausschließlich Patienten eingehen, die bereits an einer für die Berechnung herangezogenen klinischen Prüfung teilgenommen haben und in die Berechnung einbezogen wurden.

In Bezug auf Multi-Kohorten-Studien sind alle Kohorten, die in Abschnitt 2.7.3 beziehungsweise Abschnitt 2.7.4 des Zulassungsdossiers an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden, grundsätzlich relevant für die Berechnung. In die Berechnung einzubeziehen sind diejenigen Kohorten, bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmenden abgeschlossen ist.

Listen Sie in der nachfolgenden Tabelle alle im Rahmen dieses Dossiers (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet sowie alle Studien, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Jede Studie ist nur einmal einzubeziehen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein und nummerieren Sie die Studien fortlaufend. Setzen Sie die Anzahl der Teilnehmer an deutschen Prüfstellen und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer in den klinischen Studien über alle Prüfstellen hinweg ins Verhältnis. Geben Sie zu den herangezogenen Studien den Studienregistereintrag und den Status (abgeschlossen/laufend) an. Geben Sie bei laufenden Studien das Datum an, an dem der letzte Patient eingeschlossen wurde (LPI/LPFV). Hinterlegen Sie als Quelle zu den herangezogenen Patientenzahlen den zugehörigen SAS-Auszug zur Zusammenfassung der Rekrutierung nach Land und Prüfstelle.

Tabelle 3-20: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet

Nummer	**Studientitel**	**Name des Studienregisters/der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate[a]**	**Status**	**Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV**	**Zulassungsstudie [ja/nein]**	**Quelle SAS-Auszug**	**Anzahl der Prüfungsteilnehmer[b] über alle Prüfstellen**	**Anzahl der Prüfungsteilnehmer[b] an deutschen Prüfstellen**
1	1305-0023 (FIBRONEER® -ILD)	Clinicaltrials [1]	abgeschlossen		Ja	[2]	1780	94
2	1305-0001	Clinicaltrials [3]	abgeschlossen		Ja	[2]	70	70
3	1305-0002	Clinicaltrials [4]	abgeschlossen		Ja	[2]	24	24

Nummer	Studientitel	Name des Studienregisters/der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate[a]	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassungsstudie [ja/nein]	Quelle SAS-Auszug	Anzahl der Prüfungsteilnehmer[b] über alle Prüfstellen	Anzahl der Prüfungsteilnehmer[b] an deutschen Prüfstellen
4	1305-0011	Clinicaltrials [5]	abgeschlossen		Ja	[2]	42	42
5	1305-0012	Clinicaltrials [6]	abgeschlossen		Ja	[2]	37	6
6	1305-0013	Clinicaltrials [7]	abgeschlossen		Ja	[2]	233	31
7	1305-0015	Clinicaltrials [8]	abgeschlossen		Ja	[2]	16	16
8	1305-0016	Clinicaltrials [9]	abgeschlossen		Ja	[2]	6	0
9	1305-0017	Clinicaltrials [10]	abgeschlossen		Ja	[2]	16	0
10	1305-0020	Clinicaltrials [11]	abgeschlossen		Ja	[2]	12	12
11	1305-0014 (FIBRONEER® -IPF)	Clinicaltrials [12]	abgeschlossen		Ja	[2]	1720	118
12	1305-0024	Clinicaltrials [13]	abgeschlossen		Ja	[2]	24	0
13	1305-0025	Clinicaltrials [14]	abgeschlossen		Ja	[2]	26	26
14	1305-0026	Clinicaltrials [15]	abgeschlossen		Ja	[2]	46	0
15	1305-0027	Clinicaltrials [16]	abgeschlossen		Ja	[2]	28	28
16	1305-0028	Clinicaltrials [17]	abgeschlossen		Ja	[2]	24	24
17	1305-0029	Clinicaltrials [18]	abgeschlossen		Ja	[2]	15	15
18	1305-0030	Clinicaltrials [19]	abgeschlossen		Ja	[2]	8	0
19	1305-0031	Clinicaltrials [20]	laufend	NA	Nein	[2]	NA	NA
20	1305-0033	Clinicaltrials [21]	abgeschlossen		Ja	[2]	15	15
21	1305-0034	Clinicaltrials [22]	abgeschlossen		Ja	[2]	14	14

Nummer	Studientitel	Name des Studienregisters/der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate[a]	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassungsstudie [ja/nein]	Quelle SAS-Auszug	Anzahl der Prüfungsteilnehmer[b] über alle Prüfstellen	Anzahl der Prüfungsteilnehmer[b] an deutschen Prüfstellen
22	1305-0035	Clinicaltrials [23]	laufend	NA	Nein	[2]	NA	NA
23	1305-0037	Clinicaltrials [24]	abgeschlossen		Ja	[2]	64	64
24	1305-0038	Clinicaltrials [25]	abgeschlossen		Ja	[2]	12	0
25	1305-0039	Clinicaltrials [26]	abgeschlossen		Ja	[2]	18	18
26	SRF201/ 1305-0040	Clinicaltrials [27]	laufend	NA	Nein	[2]	NA	NA
27	1305-0046	Clinicaltrials [28]	laufend	NA	Nein	[2]	NA	NA
28	1305-0051	Clinicaltrials [29]	abgeschlossen		Ja	[2]	64	64
29	1305-0113	Clinicaltrials [30]	abgeschlossen		Ja	[2]	16	16
30	1305-0119	Clinicaltrials [31]	abgeschlossen		Ja	[2]	16	16
Gesamt							4.346	713
In Prozent (%)								16,41

a: Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer)
b: Anzahl gescreenter Patientinnen und Patienten
NA: nicht anwendbar; alle weiteren verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

3.6.1. Referenzliste für Abschnitt 3.6

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel EPAR, Publikationen), die Sie im Abschnitt 3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. ClinicalTrials.gov. NCT05321082 - Titel: A Double Blind, Randomized, Placebo-controlled Trial Evaluating the Efficacy and Safety of BI 1015550 Over at Least 52 Weeks in Patients With Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases (PF-ILDs). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05321082. [Zugriff am: 10.06.2026]

2. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Listing C.1: 1 Number of screened patients for selected trials in the nerandomilast project. 2026.
3. ClinicalTrials.gov. NCT01594515 - Titel: Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Single Rising Oral Doses of BI 1015550 in Healthy Male Volunteers (a Partially Randomised, Partially Single-blind, Placebo-controlled Phase I Study). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01594515. [Zugriff am: 24.06.2026]
4. ClinicalTrials.gov. NCT01835899 - Titel: Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Multiple Rising Oral Doses of BI 1015550 Powder for Oral Solution in Healthy Male Volunteers q.d. or b.i.d.for 14 Days (a Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Within Dose Groups Phase I Trial). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01835899. [Zugriff am: 24.06.2026]
5. ClinicalTrials.gov. NCT03230487 - Titel: Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Single (Part 1) and Multiple Rising Oral Doses (Part 2) of BI 1015550 in Healthy Male Subjects. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03230487?term=1305-0011&rank=1&tab=study. [Zugriff am: 10.06.2026]
6. ClinicalTrials.gov. NCT03422068 - Titel: Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Multiple Rising Oral Doses of BI 1015550 in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) on no Background Anti-fibrotic Therapy. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03422068?term=1305-0012&rank=1. [Zugriff am: 11.06.2026]
7. ClinicalTrials.gov. NCT04419506 - Titel: A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Parallel Group Study in IPF Patients Over 12 Weeks Evaluating Efficacy, Safety and Tolerability of BI 1015550 Taken Orally. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04419506?term=1305-0013&rank=1. [Zugriff am: 10.06.2026]
8. ClinicalTrials.gov. NCT03403439 - Titel: Relative Bioavailability of a Single Oral Dose of BI 1015550 When Administered Alone or in Combination With Multiple Oral Doses of Itraconazole in Healthy Male Subjects. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03403439. [Zugriff am: 24.06.2026]
9. ClinicalTrials.gov. NCT04771286 - Titel: A Phase I, Open-label, Non-randomized, Single-dose, Single-arm, Single-period Study to Investigate the Metabolism and Pharmacokinetics of [C-14]-Labelled BI 1015550 After Oral Administration in Healthy Male Subjects. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04771286?term=1305-0016&rank=1. [Zugriff am: 11.06.2026]
10. ClinicalTrials.gov. NCT03542344 - Titel: Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Single Rising Oral Doses of BI 1015550 in Healthy Japanese Male Subjects (Double-blind, Randomised, Placebo-controlled, Parallel Group Design). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03542344?term=1305-0017&rank=1. [Zugriff am: 11.06.2026]
11. ClinicalTrials.gov. NCT03302078 - Titel: Relative Bioavailability of BI 1015550 Following Oral Administration Under Fed and Fasted Conditions in Healthy Male Subjects. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03302078?term=1305-0020&rank=1. [Zugriff am: 11.06.2026]
12. ClinicalTrials.gov. NCT05321069 - Titel: A Double Blind, Randomized, Placebo-controlled Trial Evaluating the Efficacy and Safety of BI 1015550 Over at Least 52 Weeks in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05321069. [Zugriff am: 10.06.2026]

13. ClinicalTrials.gov. NCT05633862 - Titel: Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Doses of BI 1015550 in Healthy Chinese Male and Female Subjects (Open-label, Parallel Group Design). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05633862?term=1305-0024&rank=1. [Zugriff am: 11.06.2026]
14. ClinicalTrials.gov. NCT05718648 - Titel: Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of BI 1015550 Following Oral Administration in Male and Female Participants With Different Degrees of Renal Impairment (Severe and Moderate) as Compared With Individually Matched Male and Female Participants With Normal Renal Function (an Open-label, Non-randomised, Single Dose, Parallel, Individual-matched Design Trial). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05718648?term=1305-0025&rank=1. [Zugriff am: 11.06.2026]
15. ClinicalTrials.gov. NCT06107036 - Titel: Thorough QT Study to Evaluate the Effects of BI 1015550 as Single Doses Following Oral Administration on Cardiac Safety Parameters (Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Five-period Crossover, With Open-label Moxifloxacin as Positive Control) in Healthy Male and Female Subjects. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06107036?term=1305-0026&rank=1. [Zugriff am: 11.06.2026]
16. ClinicalTrials.gov. NCT05661344 - Titel: Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of BI 1015550 Following Oral Administration in Male and Female Participants With Different Degrees of Hepatic Impairment (Child-Pugh Classification A and B) Compared With Matched Male and Female Participants With Normal Hepatic Function (an Open-label, Non-randomised, Single-dose, Parallel, Individual-matched Design Trial). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05661344?term=1305-0027&rank=1. [Zugriff am: 11.06.2026]
17. ClinicalTrials.gov. NCT05428436 - Titel: Relative Bioavailability Comparison of BI 1015550 as the Intended Commercial Formulation (iCF) Versus Trial Formulation 2 and iCF With and Without Food Following Oral Administration in Healthy Subjects (an Open-label, Randomised, Single-dose, Three-way Crossover Trial). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05428436?term=1305-0028&rank=1&tab=study. [Zugriff am: 11.06.2026]
18. ClinicalTrials.gov. NCT06624072 - Titel: Relative Bioavailability of Two Different Formulations of Nerandomilast and Investigation of the Food Effect on New Formulation Following Oral Administration in Healthy Adult Male and Female Subjects (an Open-label, Randomised, Single-dose, Three-way Crossover Trial). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06624072?term=1305-0029&rank=1. [Zugriff am: 11.06.2026]
19. ClinicalTrials.gov. NCT05707403 - Titel: Investigation of Pharmacokinetics and Absolute Oral Bioavailability of BI 1015550 Administered as an Oral Dose With an Intravenous Microtracer Dose of [14C]-BI 1015550 in Healthy Male Volunteers. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05707403?term=1305-0030&rank=1. [Zugriff am: 11.06.2026]
20. ClinicalTrials.gov. NCT06238622 - Titel: An Open-label Extension Trial of the Long-term Safety and Efficacy of BI 1015550 Taken Orally in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) and Progressive Pulmonary Fibrosis (PPF) (FIBRONEER™-ON). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06238622?term=1305-0031&rank=1. [Zugriff am: 11.06.2026]

21. ClinicalTrials.gov. NCT05550636 - Titel: The Effect of Multiple Oral Doses of BI 1015550 on Metabolism of Midazolam Administered Orally in Healthy Male Subjects (Open-label, Two-period Fixed Sequence Design Trial). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05550636?term=1305-0033&rank=1. [Zugriff am: 11.06.2026]
22. ClinicalTrials.gov. NCT06070610 - Titel: The Effect of Multiple Oral Doses of BI 1015550 on the Pharmacokinetics of Nintedanib and Pirfenidone Administered Single Dose to Healthy Male Subjects (Open-label, Two-period, Fixed-sequence Crossover Trial). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06070610?term=1305-0034&rank=1. [Zugriff am: 11.06.2026]
23. ClinicalTrials.gov. NCT06241560 - Titel: An Open-label, Single-group Trial to Evaluate the Effect of Pirfenidone on the Pharmacokinetics of a Single Oral Dose of BI 1015550. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06241560. [Zugriff am: 26.06.2026]
24. ClinicalTrials.gov. NCT06393127 - Titel: Bioequivalence of the BI 1015550 High Dose Formulation C2 and the BI 1015550 High Dose Formulation C1 (Phase 3 Formulation) Following Oral Administration in Healthy Subjects (an Open-label, Randomised, Single-dose, Two-way Crossover Trial). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06393127?term=1305-0037&rank=1. [Zugriff am: 11.06.2026]
25. ClinicalTrials.gov. NCT06139302 - Titel: Pharmacokinetics of R-BI 1015550 After Single Oral Doses of BI 1015550 in Japanese Healthy Male Subjects (Open-label, Non-randomised, and Parallel Group Design). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06139302?term=1305-0038&rank=1. [Zugriff am: 11.06.2026]
26. ClinicalTrials.gov. NCT06415045 - Titel: The Effect of Food on the Pharmacokinetics of BI 1015550 (Formulation C2) Following Single Oral Dose Administration in Healthy Subjects (an Open-label, Randomised, Single-dose, Two-period, Two-sequence Crossover Design). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06415045?term=1305-0039&rank=1. [Zugriff am: 11.06.2026]
27. ClinicalTrials.gov. NCT06195072 - Titel: Platform Clinical Study for Conquering Scleroderma: A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Phase 2b Platform Clinical Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Investigational Products in Participants With Interstitial Lung Disease Secondary to Systemic Sclerosis. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06195072. [Zugriff am: 26.06.2026]
28. ClinicalTrials.gov. NCT06806592 - Titel: A Double Blind, Randomised, Placebo-controlled Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Nerandomilast Over at Least 26 Weeks in Patients With Systemic Autoimmune Rheumatic Diseases Associated Interstitial Lung Diseases (SARD-ILD). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06806592. [Zugriff am: 26.06.2026]
29. ClinicalTrials.gov. NCT06408870 - Titel: Bioequivalence of the BI 1015550 Low Dose Formulation C2 and the BI 1015550 Low Dose Formulation C1 (Phase 3 Formulation) Following Oral Administration in Healthy Subjects (an Open-label, Randomised, Single-dose, Two-way Crossover Trial). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06408870?term=1305-0051&rank=1. [Zugriff am: 11.06.2026]

30. ClinicalTrials.gov. NCT07081932 - Titel: The Effect of Multiple Oral Doses of Bosentan on the Single Oral Dose Pharmacokinetics of Nerandomilast in Healthy Male Subjects (an Open-label, Two-treatment, Two-period Fixed Sequence Trial. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07081932. [Zugriff am: 26.06.2026]
31. ClinicalTrials.gov. NCT07100964 - Titel: The Effect of Multiple Oral Doses of Carbamazepine on the Single-oral-dose Pharmacokinetics of Nerandomilast in Healthy Male Trial Participants (an Open-label, Two-treatment, Two- Period Fixed Sequence Trial). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07100964. [Zugriff am: 26.06.2026]