Dokumentvorlage, Version vom 18.11.2025

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Nerandomilast (Jascayd®)

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Stand: 14.08.2026

Inhaltsverzeichnis

Seite

Inhaltsverzeichnis **1**
Tabellenverzeichnis **2**
Abbildungsverzeichnis **3**
Abkürzungsverzeichnis **4**
1 Modul 1 – allgemeine Informationen **6**
1.1 Administrative Informationen 6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel 7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels 8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie 9
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen 10
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht 19
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung 22
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung 23

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen 6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels 6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel 7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht 8
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels 8
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet) 9
Tabelle 1-7: Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen von Nerandomilast 11
Tabelle 1-8: Ergänzende Evidenz – Indirekter Vergleich 13
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet) 16
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) 20
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet) 21
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) 22
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet) 22

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Evidenzbetrachtung der vorliegenden Nutzenbewertung 10
Abbildung 2: Gesamtüberleben unter Nerandomilast in PPF und IPF 17

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AF	Antifibrotische Therapie
AF-Hintergrund	Patientinnen und Patienten mit bestehender antifibrotischer Hintergrundtherapie
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
C-SSRS	Columbia Suicide Severity Rating Scale
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP	Cytochrom P450
DBL	Database Lock
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate (Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D	European Quality of Life-5 Dimensions
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
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale

Abkürzung	Bedeutung
HR	Hazard Ratio
ILD	Interstitial Lung Disease (Interstitielle Lungenerkrankung)
IPF	Idiopathic Pulmonary Fibrosis (Idiopathische Lungenfibrose)
KI	Konfidenzintervall
L-PF	Living with Pulmonary Fibrosis
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung)
ml	Milliliter
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
NIN	Nintedanib
NIN-Hintergrund	Patientinnen und Patienten mit bestehender Nintedanib-Hintergrundtherapie
non-AF	Patientinnen und Patienten ohne bestehende antifibrotische Hintergrundtherapie
PDE	Phosphodiesterase
PGI-S	Patient´s Global Impression of Severity
PPF	Progrediente Pulmonale Fibrose
PT	Preferred Term nach MedDRA
RR	Risk Ratio (Relatives Risiko)
SOC	System Organ Class nach MedDRA
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	Schwerwiegendes UE
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visual Analog Scale (Visuelle Analogskala)
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
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei gegebenenfalls mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. 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.

Die in Modul 1 darzulegenden Informationen beziehen sich auf den nationalen Versorgungskontext. Alle erforderlichen Angaben des Modul 1 sind daher unabhängig von einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 ohne Verweise auszufüllen.

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Anschrift:	Binger Straße 173 55216 Ingelheim am Rhein Deutschland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Boehringer Ingelheim International GmbH
Anschrift:	Binger Straße 173 55216 Ingelheim am Rhein Deutschland

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern beziehungsweise Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Nerandomilast
Handelsname:	Jascayd®
ATC-Code:	L04AA61
Arzneistoffkatalog (*ASK*)-Nummer	41573
Pharmazentral-nummer (*PZN)*	PZN 19669622 PZN 19669668
ICD-10-GM-Code	J84.1- Sonstige interstitielle Lungenkrankheiten mit Fibrose
Alpha-ID	I132354 - Idiopathische Lungenfibrose ohne Angabe einer akuten Exazerbation I86056 - Idiopathische Lungenfibrose I5285 - Interstitielle idiopathische Lungenfibrose I132353 - Idiopathische Lungenfibrose mit akuter Exazerbation

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den deutschen Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete" der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	**Datum der Zulassungserteilung**	**Kodierung im Dossier[a]**
Jascayd® wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose (IPF).	15.07.2026	A
a: Angabe „A" bis „Z". Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den deutschen Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete" der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet" „kein weiteres Anwendungsgebiet" ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	**Datum der Zulassungserteilung**
Jascayd® wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit progredienter pulmonaler Fibrose (PPF).	15.07.2026
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		**Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie[b]**
Kodierung[a]	**Kurzbezeichnung**	
A	IPF	Therapie nach ärztlicher Maßgabe[c]

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Es ist die vom Gemeinsamen Bundesausschuss festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den Gemeinsamen Bundesausschuss aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.
c: Weiterführend erläutert der G-BA, dass im Rahmen einer klinischen Studie für die Therapie nach ärztlicher Maßgabe folgende Komparatoren als geeignet erachtet werden: Nintedanib und Pirfenidon. Der Zusatznutzen kann gegenüber einer der genannten Therapieoptionen nachgewiesen werden.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Im Januar 2023 fand ein Beratungsgespräch beim Gemeinsamen-Bundesausschuss (G-BA) unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) für Nerandomilast (Jascayd®) im Anwendungsgebiet IPF statt (Beratungsanforderung 2022-B-285, Niederschrift vom 12.04.2023).

Der G-BA hat folgende zVT bestimmt:

- Therapie nach ärztlicher Maßgabe

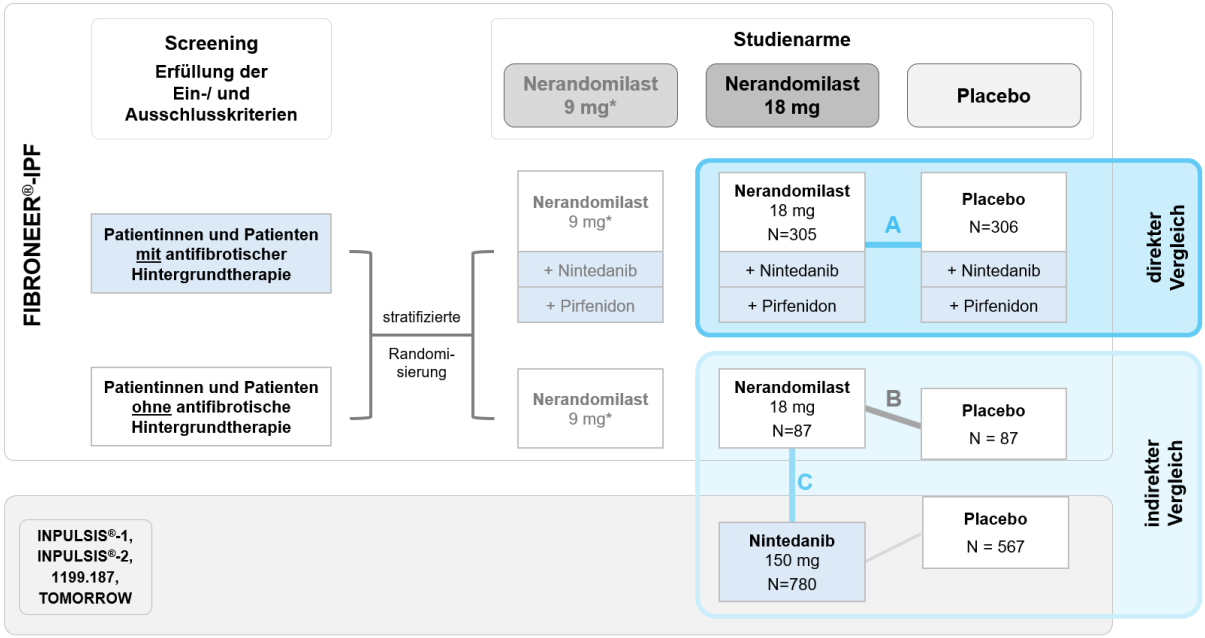
Weiterführend erläutert der G-BA, dass im Rahmen einer klinischen Studie für die Therapie nach ärztlicher Maßgabe folgende Komparatoren als geeignet erachtet werden: Nintedanib und Pirfenidon. Der Zusatznutzen kann gegenüber einer der genannten Therapieoptionen nachgewiesen werden.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Nerandomilast gegenüber der zVT Nintedanib oder Pirfenidon wird die randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie FIBRONEER®-IPF herangezogen. In dieser Studie wurden Patientinnen und Patienten mit IPF eingeschlossen, die entweder mit einer bestehenden antifibrotischen Hintergrundtherapie mit Nintedanib oder Pirfenidon behandelt wurden (78% der Studienpopulation), oder die zu Studieneinschluss keine solche Therapie erhielten oder planten (22% der Studienpopulation). Für Patientinnen und Patienten mit bestehender antifibrotischer Hintergrundtherapie liegt ein direkter Vergleich von Nerandomilast gegenüber der zVT vor. Für Patientinnen und Patienten ohne antifibrotische Hintergrundtherapie wurde ergänzend ein indirekter Vergleich nach Bucher gegenüber Nintedanib über den Brückenkomparator Placebo durchgeführt (siehe Abbildung 1).



* entsprechend der Fachinformation wird die Dosierung von 9 mg nicht als Anfangsdosierung für Nerandomilast empfohlen, weshalb die Daten des 9 mg-Dosierungsarms in der vorliegenden Nutzenbewertung aus formalen Gründen nicht in die bewertungsrelevanten Analysen einbezogen werden

Abbildung 1: Evidenzbetrachtung der vorliegenden Nutzenbewertung

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Zur Ableitung des Zusatznutzens wird die direkt vergleichende Evidenz des Nerandomilast 18 mg-Arms aus der Studie FIBRONEER®-IPF herangezogen, unterstützt von den Ergebnissen des ergänzenden indirekten Vergleichs.

Tabelle 1-7: Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen von Nerandomilast

Direkter Vergleich (Antifibrotischer Hintergrund)[a]: 18 mg Nerandomilast vs. Placebo		
Endpunkt	**Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert**	**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**
Mortalität		
Gesamtmortalität		**Nicht-quantifizierbar** Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Tod jeglicher Ursache	HR: 0,81 [0,47; 1,40]; p=0,4481	
Akute Exazerbation oder Tod (als Mortalitäts-assoziierter Endpunkt): Ergebnisse siehe Morbidität		
Morbidität		
Forcierte Vitalkapazität (FVC)		**Nicht-quantifizierbar** Wahrscheinlichkeit: Hinweis
FVC-Veränderung [ml] (Woche 64)	MWD: 65,9 ml [15,3; 116,5]; p=**0,0108**	
Akute Exazerbationen		
CT-bestätigte akute Exazerbation oder Tod	HR: 0,92 [0,60; 1,42]; p=0,7172	
Akute Exazerbationen oder Tod	HR: 0,94 [0,62; 1,42]; p=0,7540	
Respiratorisch-bedingte Hospitalisierung		
Respiratorisch-bedingte Hospitalisierung oder Tod	HR: 1,14 [0,81; 1,60]; p=0,4568	
Respiratorisch-bedingte Hospitalisierung oder akute Exazerbation oder Tod	HR: 1,15 [0,83; 1,59]; p=0,4095	
Gesamthospitalisierung		
Gesamthospitalisierung oder Tod	HR: 1,03 [0,78; 1,38]; p=0,8133	
Sauerstoffbedarf		
Beginn einer Sauerstofftherapie	HR: 1,00 [0,67; 1,49]; p=0,9911	
Verschlechterung der Sauerstoffbedarfssituation	HR: 0,87 [0,66; 1,14]; p=0,2988	
L-PF		
Zeit bis zur Verschlechterung des L-PF-Symptom-Gesamtscores um ≥15 Punkte	HR: 1,17 [0,92; 1,49]; p=0,1938	
PGI-S		
Zeit bis zur Verschlechterung des PGI-S Dyspnoe-Score um ≥1 Punkt	HR: 0,93 [0,76; 1,15]; p=0,4976	
Zeit bis zur Verschlechterung des PGI-S Husten-Score um ≥1 Punkt	HR: 1,05 [0,86; 1,29]; p=0,6373	

Direkter Vergleich (Antifibrotischer Hintergrund)[a]: 18 mg Nerandomilast vs. Placebo		
Endpunkt	**Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert**	**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**
Lebensqualität und Gesundheitszustand		
EQ-5D VAS		**Zusatznutzen nicht belegt**
Veränderung des EQ-5D VAS-Scores (Woche 64)	MWD: -0,1 [-2,7; 2,5]; p=0,9548	
L-PF-Impact-Score		
Zeit bis zur Verschlechterung des L-PF-Impact-Scores um ≥15 Punkte	HR: 0,97 [0,76; 1,23]; p=0,7833	
Unerwünschte Ereignisse (UE)		
Gesamtraten		
UE jeglichen Schweregrades	RR: 1,00 [0,98; 1,02]; p=0,9954	**Zusatznutzen nicht belegt**
	RR[b]: 1,00 [0,98; 1,02]; p=0,9951	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	RR: 1,11 [0,90; 1,37]; p=0,3396	
	RR[b]: 1,07 [0,86; 1,33]; p=0,5320	
Schwerwiegende UE (SUE)	RR: 1,00 [0,84; 1,20]; p=0,9717	
	RR[b]: 0,96 [0,80; 1,16]; p=0,7064	
UE, die zum Therapieabbruch führten	RR: 1,34 [0,93; 1,93]; p=0,1185	
	RR[b]: 1,41 [0,95; 2,08]; p=0,0824	
UE nach SOC und PT		
Gastrointestinale Erkrankungen (SOC) (UE)	RR: 1,40 [1,21; 1,63]; p<**0,0001**	Nachteil
Diarrhö (PT) (UE)	RR: 2,16 [1,69; 2,76]; p<**0,0001**	
Diarrhö (PT) (Schwere UE)	RR: 5,02 [1,11; 22,71]; p=**0,0194**	
Untersuchungen (SOC) (Schwere UE)	RR: 3,68 [1,04; 13,06]; p=**0,0301**	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (SOC) (UE)	RR: 3,30 [1,44; 7,57]; p=**0,0027**	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC) (UE)	RR: 1,49 [1,01; 2,19]; p=**0,0401**	
Atemwegsinfektion (PT) (UE)	RR: 2,23 [1,03; 4,82]; p=**0,0356**	
Weitere Sicherheitsendpunkte		
HADS Anxiety-Score (Woche 64)	MWD: -0,2 [-0,7; 0,2]; p=0,3525	**Zusatznutzen nicht belegt**
HADS Depressions-Score (Woche 64)	MWD: 0,0 [-0,5; 0,5]; p=0,9298	
Suizidgedanken oder suizidales Verhalten (C-SSRS)	deskriptiv	

Die Tabelle zeigt die Ergebnisse über die Gesamtstudiendauer der Studie FIBRONEER®-IPF zum finalen Datenschnitt (DBL 2); hiervon abweichende Analysezeitpunkte werden bei den betreffenden Endpunkten explizit benannt.

a: Direkter Vergleich 18 mg Nerandomilast vs. Placebo bei Patientinnen und Patienten mit bestehender antifibrotischer Hintergrundtherapie aus der Studie FIBRONEER®-IPF.

b: Unter Ausschluss von erkrankungsbezogenen Ereignissen.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle 1-8: Ergänzende Evidenz – Indirekter Vergleich

Endpunkt		**Indirekter Vergleich[a]:** 18 mg Nerandomilast vs. 150 mg Nintedanib Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert
Gesamtmortalität *Tod jeglicher Ursache*		HR: 0,38 [0,09; 1,59]; p=0,1855
Akute Exazerbationen *CT-bestätigte akute Exazerbation oder Tod*		HR: 1,06 [0,17; 6,54]; p=0,9485
UE Gesamtraten	UE jeglichen Schweregrades	RR[b]: 0,88 [0,83; 0,95]; p=**0,0003**
	Schwerwiegende UE (SUE)	RR[b]: 0,71 [0,47; 1,07]; p=0,0991
	UE, die zum Therapieabbruch führten	RR[b]: 0,44 [0,17; 1,16]; p=0,0969
UE nach SOC und PT	*Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) (UE)*	RR: 0,75 [0,47; 1,20]; p=0,2345
	Diarrhö (PT) (UE)	RR: 1,15 [0,46; 2,84]; p=0,7678
	Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) (UE)	RR: 6,40 [1,68; 24,33]; p=**0,0064**

a: Indirekter Vergleich nach Bucher für Nerandomilast 18 mg vs. Nintedanib 150 mg über den Brückenkomparator Placebo aus FIBRONEER®-IPF (Patientinnen und Patienten ohne bestehende antifibrotische Hintergrundtherapie) und Metaanalyse von INPULSIS®-1 & -2, 1199.187 und TOMORROW.
b: Unter Ausschluss von erkrankungsbezogenen Ereignissen
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Mortalität

Patientinnen und Patienten mit progredient fibrosierender interstitieller Lungenerkrankung (Interstitial Lung Disease; ILD) haben eine deutlich verkürzte Lebenserwartung. Die 5-Jahres-Überlebensrate ist vergleichsweise gering und sogar in Teilen schlechter als bei vielen Krebserkrankungen. Die Einführung antifibrotischer Wirkstoffe hat die Prognose betroffener Patientinnen und Patienten zwar verbessert; dennoch bleibt die Sterblichkeit weiterhin hoch. Bei dem in der Studie FIBRONEER®-IPF unmittelbar erhobenen Endpunkt „Gesamtmortalität“ – operationalisiert als die *Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache* – ist bei Patientinnen und Patienten mit bestehender antifibrotischer Hintergrundtherapie unter Nerandomilast das Sterberisiko um 19% numerisch reduziert (HR [95%-KI]: 0,81 [0,47; 1,40]) (Tabelle 1-7).

Bei Patientinnen und Patienten ohne bestehende antifibrotische Hintergrundtherapie zeigte sich im direkten Vergleich gegenüber Placebo unter Nerandomilast eine statistisch signifikante Verringerung des Sterberisikos um 75% (HR [95%-KI]: 0,25 [0,07; 0,93]) (Abbildung 2) und im indirekten Vergleich von Nerandomilast gegenüber Nintedanib eine numerische Reduktion des Sterberisikos um 62% (HR [95%-KI]: 0,38 [0,09; 1,59]) (Tabelle 1-8).

Die Effekte der direkten und indirekten Evidenz weisen auf eine Wirksamkeit von Nerandomilast hinsichtlich der Mortalität bei Patientinnen und Patienten mit IPF hin (Abbildung 2).

Morbidität

Bei der IPF wird das Lungengewebe zunehmend fibrotisch umgebaut. Durch die fortschreitende Vernarbung kommt es nicht nur zu einem verminderten Gasaustausch, sondern auch zu einer eingeschränkten Elastizität der Lunge, was die Atmung immer mühsamer macht. Die Patientinnen und Patienten leiden unter Atemnot (Dyspnoe), Husten, Auswurf (Sputum) und schneller Erschöpfbarkeit (Fatigue). Ein wichtiger Parameter zur Verlaufskontrolle ist die Lungenfunktion. Sie wird üblicherweise mittels der forcierten Vitalkapazität (FVC) gemessen. Die FVC stellt eines der wichtigsten Instrumente zum Erfassen der Krankheitsprogression dar und gilt als starker Prädiktor für Mortalität.

Einen besonderen Stellenwert im Krankheitsverlauf der IPF nehmen akute Krankheitsverschlechterungen ein, sogenannte „akute Exazerbationen". Leitsymptom ist die plötzliche respiratorische Verschlechterung mit Zunahme der Dyspnoe. Weitere Symptome sind Husten, vermehrtes Sputum, Fieber und grippeähnliche Beschwerden. Aufgrund der akut oder potenziell lebensbedrohlichen Situation besteht die Notwendigkeit für intensive Diagnostik und Therapie. Akute Exazerbationen bedeuten eine weitere Verschlechterung des ohnehin schon eingeschränkten Gesundheitszustands der Patientinnen und Patienten.

In der Studie FIBRONEER®-IPF ist für Nerandomilast 18 mg gegenüber Placebo für Patientinnen und Patienten mit bestehender antifibrotischer Hintergrundtherapie kein signifikanter Behandlungsunterschied für die Endpunkte „CT-bestätigte akute Exazerbation oder Tod" bzw. „akute Exazerbation oder Tod" zu beobachten (HR [95%-KI]: 0,92 [0,60; 1,42] bzw. 0,94 [0,62; 1,42]) (Tabelle 1-7).

Als weitere Endpunkte zur Morbidität wurden in der Studie FIBRONEER®-IPF die FVC, Hospitalisierungen, die Krankheitssymptome Dyspnoe, Husten und Fatigue (mittels der Patientenfragebögen Living with Pulmonary Fibrosis [L-PF] und Patient´s Global Impression of Severity [PGI-S]) und der Sauerstoffbedarf erhoben. Für den Endpunkt „Forcierte Vitalkapazität (FVC)" zeigt sich für Nerandomilast 18 mg gegenüber Placebo für Patientinnen und Patienten mit bestehender antifibrotischer Hintergrundtherapie eine signifikante Verbesserung der Lungenfunktion (MWD [95%-KI]: 65,9 ml [15,3; 116,5]) (Tabelle 1-7). Darüber hinaus finden sich für die weiteren Endpunkte zur Morbidität keine für die Nutzenbewertung fazitrelevanten Unterschiede.

Lebensqualität und Gesundheitszustand

Die IPF ist eine schwere chronische Erkrankung, die mit zunehmender Dauer zu erheblichen Einschränkungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und dem allgemeinen Wohlbefinden der betroffenen Patientinnen und Patienten führt. Symptome wie Dyspnoe, Husten, Fatigue sowie eingeschränkte Mobilität beeinträchtigen die Teilhabe der Patientinnen und Patienten am gesellschaftlichen und sozialen Leben. Aufgrund des chronisch progredienten Krankheitsverlaufs der IPF ist die Erhaltung der Lebensqualität ein wichtiges Therapieziel.

In der Studie FIBRONEER®-IPF wurden Ausmaß und Auswirkungen der krankheitsbezogenen Symptome auf die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten mittels des L-PF-Impact-Scores erhoben. Der allgemeine Gesundheitszustand wurde zusätzlich über die EQ-5D visuelle Analogskala (VAS) erfasst. Für beide Endpunkte zeigen sich keine für die Nutzenbewertung fazitrelevanten Unterschiede.

Nebenwirkungen

Die Auswertungen zu den Gesamtraten unerwünschter Ereignisse (UE) (UE jeglichen Schweregrades, schwere UE [CTCAE-Grad ≥3], schwerwiegende UE (SUE), UE, die zum Therapieabbruch führten) zeigen – unabhängig von der Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse – bei Patientinnen und Patienten mit bestehender antifibrotischer Hintergrundtherapie weder Vor- noch Nachteile von Nerandomilast gegenüber der zVT (Tabelle 1-7).

In den Analysen der UE jeglichen Schweregrades nach System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) sind bei Patientinnen und Patienten mit bestehender antifibrotischer Hintergrundtherapie in der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ und dem zugehörigen PT „Diarrhö“, der SOC „Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse“, der SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ und dem PT „Atemwegsinfektionen“ jeweils statistisch signifikante Nachteile für Nerandomilast zu beobachten. In den Analysen der schweren UE (CTCAE-Grad ≥3) nach SOC und PT zeigte sich ein statistisch signifikanter Nachteil für Nerandomilast in der SOC „Untersuchungen“ und der PT „Diarrhö“.

Die Nachteile, die sich in der direkt vergleichenden Evidenz zu Nerandomilast zeigen, sind insbesondere auf unerwünschte Ereignisse im PT „Diarrhö“ zurückzuführen (Relatives Risiko (RR) [95%-KI]: 2,16 [1,69; 2,76]). Bei der Diarrhö handelt es sich um eine aus der Therapie mit Nintedanib bekannten, in der Fachinformation von Nerandomilast gelisteten Nebenwirkung. Weitergehend werden im European Public Assessment Report (EPAR) die unerwünschten Ereignisse im PT „Diarrhö“ in den FIBRONEER®-Studien dahingehend eingeordnet, dass die Ereignisse innerhalb der ersten 3 Monate der Studie auftraten und eine Dauer von 2 Wochen aufwiesen.

Im ergänzend durchgeführten indirekten Vergleich zeigt sich bei der Gesamtrate UE jeglichen Schweregrades – unabhängig von der Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse – ein signifikanter Vorteil von Nerandomilast 18 mg gegenüber Nintedanib 150 mg (RR [95%-KI: 0,88 [0,83; 0,95]) (Tabelle 1-8).

Die weiteren beobachteten Signifikanzen für UE nach SOC und PT werden in der von der EMA veröffentlichten Fachinformation nicht als Nebenwirkung geführt. Über die gesamte Evidenz hinweg zeigt sich für diese Ereignisse kein einheitliches Bild. So ist weder in der Gruppe der Patientinnen und Patienten ohne antifibrotische Hintergrundtherapie noch über die Indikationen hinweg eine erhöhte Rate in der SOC „Erkrankungen der Haut und des Untergewebes“, sowie der SOC „Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse“ zu beobachten. Für die schweren UE der SOC „Untersuchungen“ zeigt sich in der Studie FIBRONEER®-ILD ein gegenläufiger Effekt zum Vorteil von Nerandomilast, sodass kein konsistenter Nachteil unter Nerandomilast erkennbar ist. Das vermehrte Auftreten von Ereignissen des PT „Atemwegsinfektionen“ bestätigte sich bei der umfassenderen Betrachtung des MedDRA HGLT Konzepts aller Atemwegsinfektionen nicht. Da sich hierbei kein Gruppenunterschied zeigte, ergibt sich insgesamt kein Hinweis auf ein erhöhtes Infektionsrisiko unter Nerandomilast.

Geben Sie in Tabelle 1-9 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		**Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht[b]**
Kodierung[a]	**Kurzbezeichnung**	
A	IPF	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen gegebenenfalls nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Im Folgenden werden Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Nerandomilast gegenüber der zVT zusammenfassend beschrieben.

Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zur Ableitung des Zusatznutzens wird die direkt vergleichende Evidenz für Patientinnen und Patienten mit bestehender antifibrotischer Hintergrundtherapie aus der Studie FIBRONEER®-IPF herangezogen, unterstützt durch einen ergänzend durchgeführten indirekten Vergleich von Nerandomilast gegenüber Nintedanib für Patientinnen und Patienten ohne bestehende antifibrotische Hintergrundtherapie.

Bei der Studie FIBRONEER®-IPF handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie der Evidenzstufe Ib. Sie ist die größte randomisierte Phase-III-Studie, die bislang im Anwendungsgebiet der seltenen Erkrankung IPF durchgeführt wurde. Das Verzerrungspotenzial der Studie FIBRONEER®-IPF wurde sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene als niedrig eingestuft. Unter Berücksichtigung der Evidenzstufe, der Studiengröße und -qualität und der Validität der Endpunkte wird eine sehr hohe Aussagekraft der Nachweise erreicht, die durch den ergänzend durchgeführten indirekten Vergleich unterstützt wird. Die vorhandene Evidenz ist daher methodisch geeignet, mindestens einen Hinweis für einen Zusatznutzen von Nerandomilast gegenüber der zVT im Anwendungsgebiet der IPF abzuleiten.

Ausmaß des Zusatznutzens

In beiden FIBRONEER®-Studien zeigt sich über die zugelassenen Anwendungsgebiete der IPF und der PPF hinweg ein konsistentes Muster eines reduzierten Mortalitätsrisikos unter Nerandomilast im Vergleich zur zVT. Der positive Effekt von Nerandomilast auf die

Lebensdauer ist sowohl für Patientinnen und Patienten ohne bestehende antifibrotische Hintergrundtherapie zu beobachten, als auch für Patientinnen und Patienten, die Nerandomilast zusätzlich zu einer bestehenden antifibrotischen Hintergrundtherapie erhalten. Im indirekten Vergleich gegenüber Nintedanib zeigen sich gleichgerichtete Effekte (Abbildung 2).

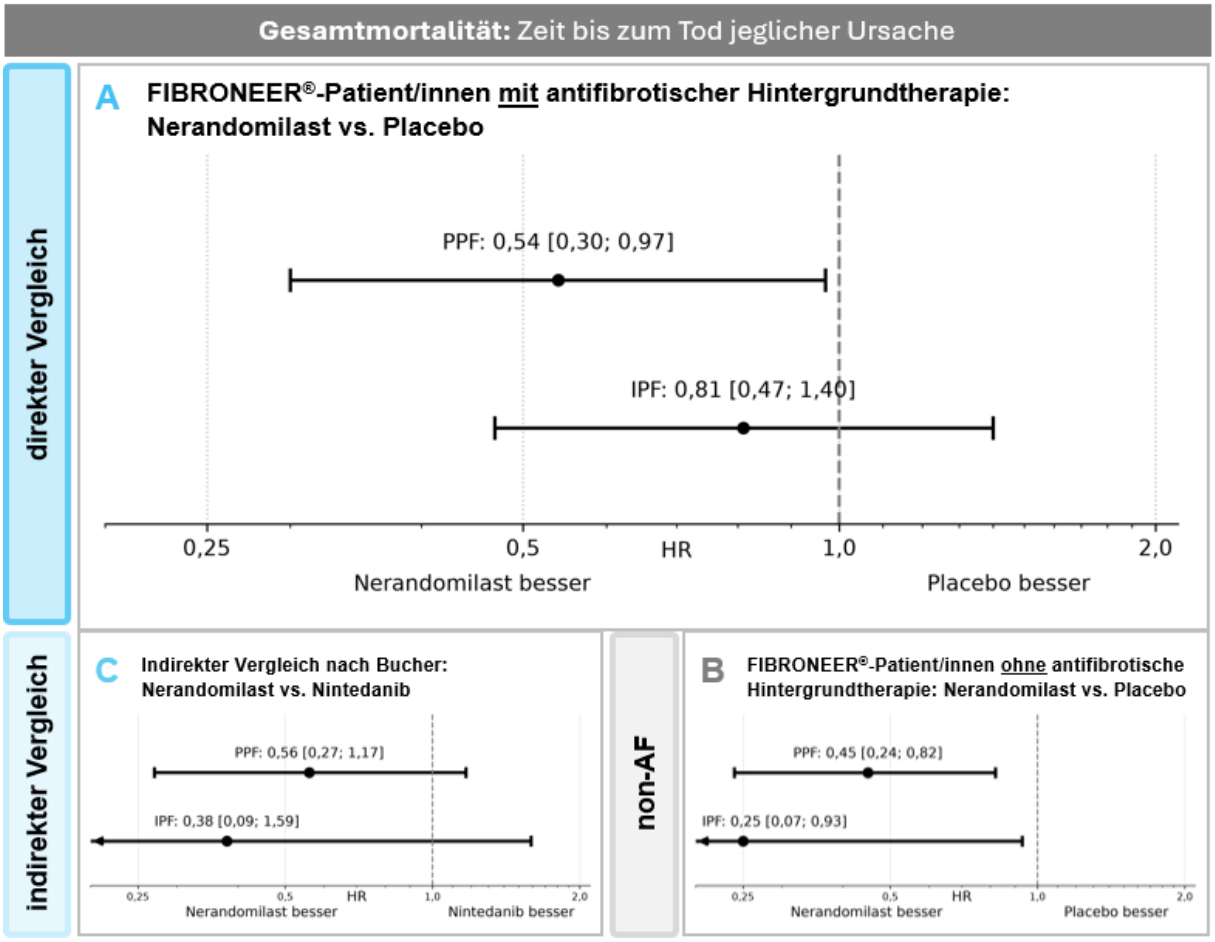


Abbildung 2: Gesamtüberleben unter Nerandomilast in PPF und IPF

Ergebnisse zur Gesamtmortalität (*Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache*) für die Vergleiche A bis C:

A: Direkte Vergleiche für Nerandomilast 18 mg vs. Placebo (jeweils mit antifibrotischer Hintergrundtherapie) aus FIBRONEER®-ILD (NIN-Hintergrund) bzw. FIBRONEER®-IPF (AF-Hintergrund).

B: Direkte Vergleiche für Nerandomilast 18 mg vs. Placebo (jeweils ohne antifibrotischer Hintergrundtherapie) aus FIBRONEER®-ILD (non-AF) bzw. FIBRONEER®-IPF (non-AF).

C: Indirekte Vergleiche nach Bucher für Nerandomilast 18 mg vs. Nintedanib 150 mg über den Brücken-komparator Placebo. Hierbei wurde der Nerandomilast-Schätzer für PPF aus FIBRONEER®-ILD (non-AF) und für IPF aus FIBRONEER®-IPF (non-AF) genutzt. Die Nintedanib-Schätzer stammen für PPF aus einer Metaanalyse der Studien INBUILD® und 1199.434 sowie für IPF aus einer Metaanalyse der Studien INPULSIS®-1 & -2, 1199.187 und TOMORROW.

HR kleiner als 1 zeigen einen Vorteil von Nerandomilast.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Für die vorliegende zur Ableitung des Zusatznutzens bewertungsrelevante Betrachtung der Evidenz aus der Studie FIBRONEER®-IPF bei Patientinnen und Patienten mit bestehender antifibrotischer Hintergrundtherapie weist der positive Effekt von Nerandomilast gegenüber Placebo bezüglich der Mortalität keine statistische Signifikanz auf. Im ergänzend durchgeführten indirekten Vergleich nach Bucher von Nerandomilast gegenüber Nintedanib zeigt sich zwar ein sehr positiver Effektschätzer, welcher jedoch nicht statistisch signifikant ist. Das sehr breite Konfidenzintervall ist insbesondere auf die gegenüber den Nintedanib-Studien deutlich kleinere Nerandomilast-Stichprobe sowie die herangezogene Methodik des indirekten Vergleichs zurückzuführen. In der Zusammenschau der Ergebnisse zum Endpunkt Mortalität wird durch die Behandlung mit Nerandomilast ein positiver Effekt auf das Überleben deutlich, der sich jedoch aus formalen Gründen nicht quantifizieren lässt.

Für die in den Dimensionen Morbidität und Lebensqualität berichteten Ergebnisse zeigen sich insgesamt keine fazitrelevanten Vor- oder Nachteile von Nerandomilast gegenüber der zVT.

In der Kategorie Nebenwirkungen ergeben sich für Patientinnen und Patienten mit bestehender antifibrotischer Hintergrundtherapie unter der Behandlung mit Nerandomilast gegenüber Placebo auf Ebene der UE-Gesamtraten keine signifikanten Unterschiede. Relevante Nachteile ergeben sich für gastrointestinale Ereignisse aufgrund einer höheren Rate an Diarrhö. Der ergänzende indirekte Vergleich weist bei Patientinnen und Patienten ohne antifibrotische Hintergrundtherapie auf eine insgesamt bessere Verträglichkeit von Nerandomilast gegenüber Nintedanib hin, insbesondere hinsichtlich statistisch signifikanter Vorteile bei der Gesamtrate UE jeglichen Schweregrades, sowie numerischen Vorteilen bei den Gesamtraten SUE und Therapieabbrüchen.

In der Gesamtschau haben die in der Studie FIBRONEER®-IPF gezeigten patientenrelevanten Vorteile von Nerandomilast einen sehr hohen therapeutischen Stellenwert, insbesondere angesichts der immer noch sehr schlechten Prognose der IPF und der bislang begrenzten Therapieoptionen. Die im pathobiologisch verwandten Anwendungsgebiet der PPF beobachteten gleichgerichteten Mortalitätsvorteile unter Nerandomilast bestätigen darüber hinaus die Aussagekraft der Ergebnisse. Mit Nerandomilast steht eine sehr gut verträgliche Behandlungsoption zur Verfügung, die eine Verlängerung des Überlebens bei Patientinnen und Patienten mit progredient fibrosierenden ILD zeigt.

Zusammenfassend lässt sich im Anwendungsgebiet der IPF für Nerandomilast gegenüber der zVT basierend auf einer Verlängerung der Lebensdauer ein **Hinweis auf einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen** ableiten.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Das am 15. Juli 2026 zugelassene Anwendungsgebiet von Nerandomilast lautet „Jascayd wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose (Idiopathic Pulmonary Fibrosis, IPF)“. Die IPF ist eine chronische, progredient fibrosierende ILD unbekannter Ursache und gilt als Modellerkrankung einer progredient fibrosierenden ILD. Sie ist durch eine fehlgesteuerte Reparatur des Alveolarepithels mit anhaltender Fibroblastenaktivierung und einem irreversiblen fibrotischen Umbau des Lungenparenchyms gekennzeichnet.

Die IPF gilt als Modellerkrankung anderer progredient fibrosierender ILD, welche unter dem Begriff progrediente pulmonale Fibrose zusammengefasst werden, wird jedoch aus zulassungshistorischen Gründen nicht als Teil der Indikation PPF betrachtet. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird diese Konvention insofern übernommen, als dass für beide Anwendungsgebiete jeweils ein Dossier zur Bewertung vorgelegt wird.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Die IPF ist eine fortschreitende, unheilbare Erkrankung mit hoher Krankheitslast und ungünstiger Prognose. Der irreversible fibrotische Umbau des Lungenparenchyms führt zu Verlust der Lungenfunktion, zunehmender respiratorischer Symptomatik, eingeschränkter Belastbarkeit und verminderter Lebensqualität. Akute Exazerbationen sind schwerwiegende Komplikationen, verschlechtern den Gesundheitszustand zusätzlich und gehen mit hoher Sterblichkeit einher. Trotz antifibrotischer Therapie bleibt die Mortalität hoch. Die medianen Überlebenszeiten ab dem Zeitpunkt der Diagnosestellung für IPF liegen ohne antifibrotische Therapie bei 3-4 Jahren.

Mit Nintedanib und Pirfenidon stehen derzeit zwei zugelassene antifibrotische Therapieoptionen für die IPF zur Verfügung. Die verfügbaren Daten zeigen, dass sich durch die Einführung antifibrotischer Wirkstoffe die Prognose betroffener Patientinnen und Patienten

verbessert hat; dennoch bleibt die Sterblichkeit weiterhin hoch. Für Kohorten, die antifibrotisch behandelt werden, werden mediane Überlebenszeiten von 4,5-6 Jahren berichtet. Entsprechend besteht nach wie vor ein sehr hoher therapeutischer Bedarf an wirksamen Alternativen, neuen Wirkansätzen und Optionen für Patientinnen und Patienten, die unter Nintedanib bzw. Pirfenidon nicht ausreichend behandelt werden können oder für die Nintedanib bzw. Pirfenidon nicht bzw. nicht mehr infrage kommt.

Nerandomilast adressiert diesen Bedarf durch ein neues Wirkprinzip. Als oral verabreichter, sehr gut verträglicher selektiver Phosphodiesterase (PDE)-4B-Inhibitor mit immunmodulatorischen und antifibrotischen Eigenschaften erweitert Nerandomilast die therapeutischen Möglichkeiten zur Behandlung der IPF. Zugleich kann mit der Zulassung von Nerandomilast erstmals ein Arzneimittel auch in Kombination mit einem anderen IPF-Therapeutikum wirksam und sicher angewendet werden. Darüber hinaus zeigen sich deutliche Vorteile insbesondere auch in der Initialtherapie von Patientinnen und Patienten mit IPF.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		**Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation**
Kodierung[a]	**Kurzbezeichnung**	
A	IPF	15.250 – 16.094
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		**Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**	**Ausmaß des Zusatznutzens**	**Anzahl der Patienten in der GKV**
Kodierung[a]	**Kurzbezeichnung**			
A	IPF	Erwachsene mit IPF	Hinweis auf einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen	15.250 – 16.094
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		**Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro**
Kodierung[a]	**Kurzbezeichnung**	
A	IPF	84.781,11 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen beziehungsweise Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		**Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichs-therapie)**	**Bezeichnung der Population/Patient engruppe**	**Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro**
Kodie-rung[a]	**Kurz-bezeichnung**			
A	IPF	Nintedanib	Erwachsene mit IPF	3.015,51 € - 3.763,39 €
A	IPF	Pirfenidon	Erwachsene mit IPF	11.574,93 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

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

Jascayd® wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit IPF.

Die Behandlung sollte von Ärzten eingeleitet werden, die in der Behandlung von IPF erfahren sind.

Die empfohlene Dosis beträgt 18 mg zweimal täglich in einem ungefähren Abstand von 12 Stunden. Die Tabletten sind unzerteilt mit Wasser zu schlucken und können zu oder unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen werden. 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 sind die weiteren Angaben der Fachinformation zu berücksichtigen.

Abhängig von der individuellen Verträglichkeit des Patienten hinsichtlich der Nebenwirkungen Diarrhö oder Gewichtsverlust und abhängig vom erwarteten Nutzen der Behandlung mit Nerandomilast, kann die Dosis auf 9 mg zweimal täglich reduziert werden (außer bei Patienten, die gleichzeitig Pirfenidon oder starke oder mäßige Induktoren von Cytochrom P450 (CYP)-3A anwenden). 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.

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

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

Bei gleichzeitiger Anwendung mit starken CYP3A-Inhibitoren muss die Dosis auf 9 mg zweimal täglich reduziert werden. Bei gleichzeitiger Anwendung mit starken oder mäßigen CYP3A-Induktoren beträgt die empfohlene Dosis 18 mg zweimal täglich und darf nicht auf 9 mg reduziert werden.

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

Die Behandlung von Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR]<15 ml/min) oder mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) wird nicht empfohlen. Auch die Anwendung von Jascayd® während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen. Schwangere Frauen und Frauen im gebärfähigen Alter müssen über das mögliche Risiko einer Fehlgeburt aufgeklärt werden.

In klinischen Studien wurden Diarrhö, Übelkeit und verminderter Appetit häufig als Nebenwirkungen berichtet, 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 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 oder eine Unterbrechung der Behandlung ansprechen, sollte die Behandlung mit Nerandomilast abgebrochen werden.

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.

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.

Ausführlichere Informationen sind der Fachinformation zu entnehmen.