Dokumentvorlage, Version vom 08.04.2026

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Nerandomilast (Jascayd®)

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Modul 3 A

Idiopathische Lungenfibrose

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 25
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland 27
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation 32
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen 41
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 41
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2 43
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung 52
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer 52
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie 54
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie 56
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen 57
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten 59
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen 61
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 62
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3 63
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung 64
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation 64
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen 70
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels 70
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan 71
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung 71
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 72
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4 72
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V 73
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5 74

3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben 75
3.6.1. Referenzliste für Abschnitt 3.6 78

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 3-1: Zusammenfassende Darstellung von literaturbasierten Angaben zur Prävalenz und Inzidenz der IPF 31
Tabelle 3-2: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation 33
Tabelle 3-3: Grunderkrankungen zum Ausschluss einer PPF 35
Tabelle 3-4: Ergebnisse zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit IPF in der DADB-Datenbank 37
Tabelle 3-5: Zusammenfassende Herleitung der Zielpopulation im Anwendungsgebiet IPF 39
Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten bei Verfahren nach § 35a SGB V im Anwendungsgebiet IPF 40
Tabelle 3-7: Annahme zur künftigen Entwicklung der Prävalenz der IPF in Deutschland über einen Zeitraum von fünf Jahren 41
Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) 41
Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 53
Tabelle 3-10: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 55
Tabelle 3-11: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie 57
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 58
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit 59
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) 59
Tabelle 3-15: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient) 60
Tabelle 3-16: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind 73
Tabelle 3-17: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet 76

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: IPF-Diagnostik-Algorithmus gemäß ATS/ERS/JRS/ALAT-Leitlinie 22

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AEC	Alveolarepithelzellen
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)
EKG	Elektrokardiogramm
EMT	Epitheliale-mesenchymale Transition
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.
FDA	Food and Drug Administration
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

Abkürzung	Bedeutung
GM-CSF	Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor
HIRA	Korean Health Insurance Review and Assessment Service
Hg	Quecksilber
HP	Hypersensitivitätspneumonitis (Synonym für EAA)
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
k. A.	Keine Angabe
l	Liter
LAM	Lymphangioleiomyomatose
LCH	Langerhans-Zell-Histiozytose
(i)LIP	(Idiopathische) lymphozytäre interstitielle Pneumonie
LPFV	Last Patient First Visit
LPI	Last Patient In
MCTD	Mixed Connective Tissue Disease (Gemischte Bindegewebskrankheit)
MDD	Multidisziplinäre Diskussion
mg	Milligramm
min	Minuten
Mio.	Million
ml	Milliliter

Abkürzung	Bedeutung
mm	Millimeter
mmol	Millimol
MRHD	Maximal empfohlene Humandosis
NAC	N-Acetylcystein
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
(i)NSIP	(Idiopathische) nicht-spezifische interstitielle Pneumonie
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
kPa	Kilopascal
PAP	Pulmonale Alveolarproteinose
PCCT	Photon-Counting Computertomographie
PDE4B	Phosphodiesterase 4B
PDGF	Platelet-derived Growth Factor
PF-ILD	Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease (Progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankung)
PK	Pharmakokinetik
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
ROS	Reaktive Sauerstoffspezies
SAS	Statistical Analysis System
SGB	Sozialgesetzbuch
SLB	Surgical Lung Biopsy (Chirurgischen Lungenbiopsie)
SLE	Systemischer Lupus erythematodes
SmPC	Summary of Product Characteristics
SS-ILD	Sjögren-Syndrom-assoziierte interstitielle Lungenerkrankung

Abkürzung	Bedeutung
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
TBLC	Transbronchial Lung Cryobiopsy (Transbronchiale Lungenkryobiopsie)
TGF-β	Transforming Growth Factor Beta
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
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)
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor (Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor)
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses
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 ausschließlich auf das Anwendungsgebiet von erwachsenen Patienten mit IPF [2]. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird von folgender zweckmäßiger Vergleichstherapie (zVT) ausgegangen:

- Therapie nach ärztlicher Maßgabe (mit den als geeignet erachteten Komparatoren Nintedanib oder Pirfenidon)

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 IPF statt (Beratungsanforderung 2022-B-285, Niederschrift vom 12.04.2023).

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

- 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 oder Pirfenidon. Der Zusatznutzen kann gegenüber einer der genannten Therapieoptionen nachgewiesen werden [3].

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

[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.

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.

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 Abschnittes ist die Niederschrift zum Beratungsgespräch beim G-BA vom Januar 2023 (Beratungsanforderung 2022-B-285, 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-285. 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 der progredient fibrosierenden Verlaufsform zu, die sich bei unterschiedlichen Entitäten entwickeln kann. Als Modellerkrankung gilt bei diesem Phänotyp die IPF, alle weiteren progredient fibrosierenden Verlaufsformen werden unter dem Begriff der PPF[2] zusammengefasst.

Die Patientinnen und Patienten mit progredient fibrosierenden ILD leiden unter einer hohen Krankheitslast, eingeschränkter Lebensqualität und haben eine deutlich erhöhte Mortalität [3, 5-15].

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

[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.

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 [16, 17].

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 Stäuben.

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

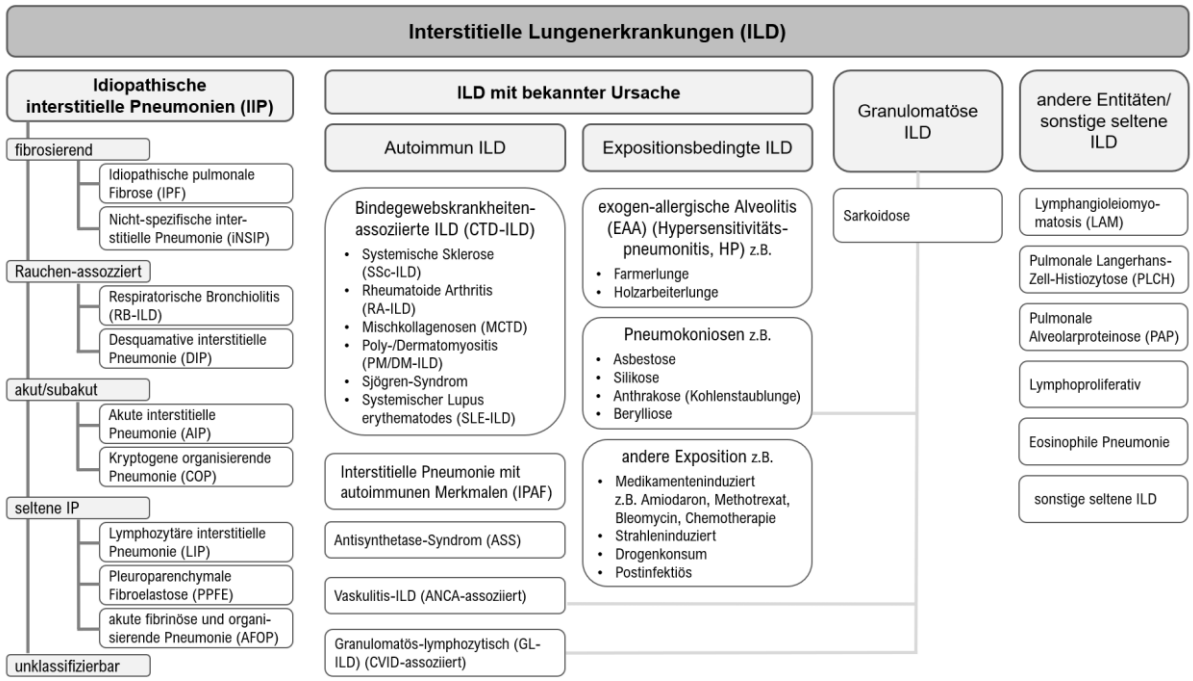
  Bei den expositionsbedingten ILD sind bekannte Subtypen die Pneumokoniosen (auch „Staublungen“, z. B. Asbestose), sowie die exogen-allergische Alveolitis (EAA; bzw. Hypersensitivitätspneumonitis [HP]), die durch Allergene wie tierische Proteine oder organische Stäube ausgelöst wird (z. B. Farmerlunge, 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 [17]

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], Nicht-spezifische 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 [18]. 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).

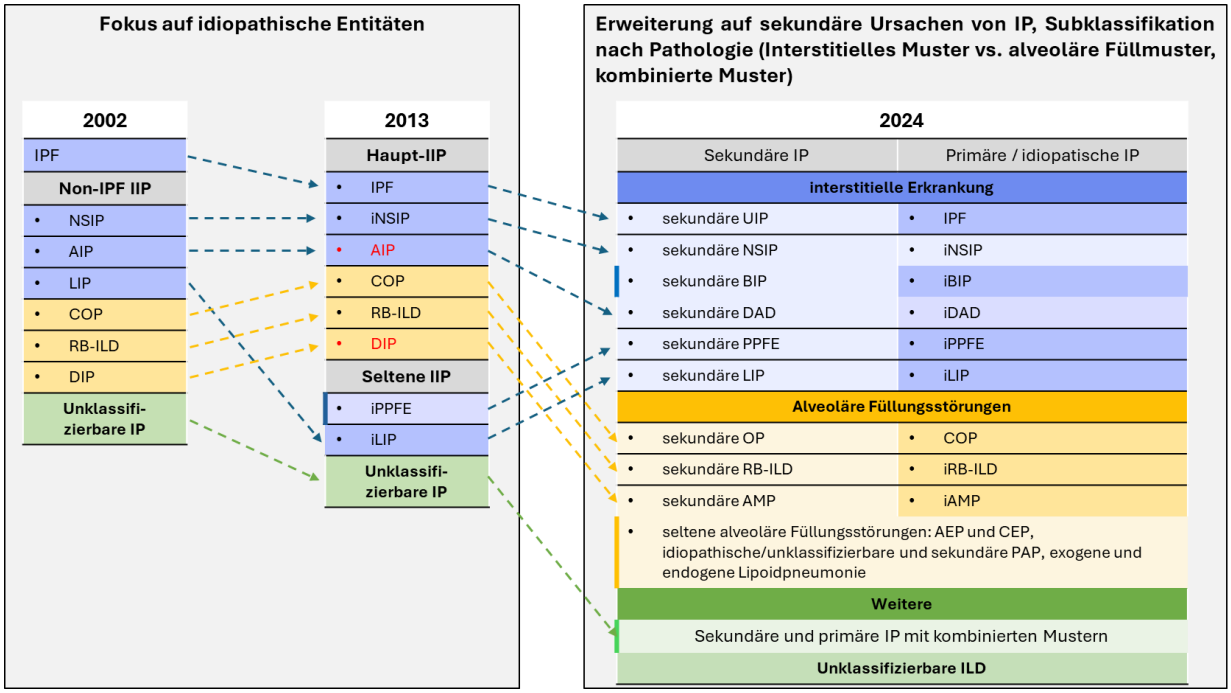
- Subklassifikation nach Pathologie

  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 [18]

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 [18].

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 IPF

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 [15, 19].

Für die IPF stellt die epitheliale Fehlheilung mit selbstverstärkender Fibroblastenaktivität, die durch genetische Faktoren, zelluläre Alterung und gestörte Zellkommunikation perpetuiert wird, das übergeordnete pathogenetische Konzept dar.

Ausgangspunkt: Initiale Schädigung des Alveolarepithels

Auslöser sind vermutlich genetische Prädisposition, zelluläre Alterungsprozesse (Telomer-verkürzung, Zellseneszenz) und Umweltfaktoren wie virale Infektionen oder inhalative Noxen (z. B. Staub, Rauch). Es kommt zu einer Dysfunktion oder Umprogrammierung der Alveolar-epithelzellen (AEC), die dadurch ihre Fähigkeit zur normalen Regeneration verlieren und profibrotische Mediatoren freisetzen (z. B. Transforming Growth Factor Beta [TGF-β], Platelet-derived Growth Factor [PDGF], Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor [VEGF]). Typ II-Pneumozyten (wichtige Zellen für Surfactant-Produktion und Regeneration) gehen durch vorzeitige Apoptose zugrunde. Die verbleibenden Typ II-Pneumozyten proliferieren und setzen profibrotische Zytokine frei (z. B. TGF-β). Diese fördern die epitheliale-mesenchymale Transition (EMT), bei den Epithelzellen zu Fibroblasten werden.

Fehlgesteuerte Wundheilung, Fibroblastenaktivierung und autonome Verstärkung

Statt einer geordneten Reparatur entsteht eine chronische Aktivierung von Fibroblasten und Myofibroblasten. Diese Zellen sind apoptoseresistent und produzieren kontinuierlich extrazelluläre Matrix (Kollagen), was die Vernarbung verstärkt. Es kommt zu einer vermehrten Kollagensynthese und Matrixproduktion, was zur irreversiblen Fibrose führt: Es entsteht ein circulus vitiosus in dem die Fibrose „von selbst“ aufrechterhalten wird, indem Fibroblastenfoci persistieren und neue entstehen. Durch die steife Matrix werden über mechanische Signale (Mechanotransduktion) weitere Fibroblasten aktiviert und profibrotische Zytokine bleiben aktiv. Zusätzlich wandern Fibrozyten aus dem Blut in das Lungengewebe ein und differenzieren dort zu Fibroblasten.

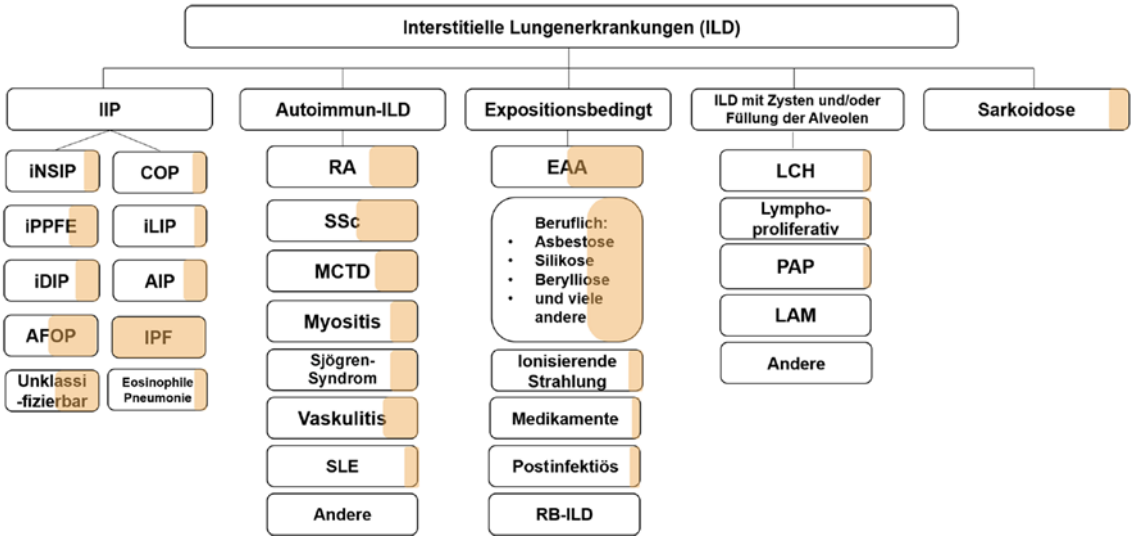
Reaktive Sauerstoffspezies (ROS) verstärken die profibrotischen Prozesse und schädigen zusätzlich das Gewebe. Zelluläre Alterungsprozesse fördern die Apoptoseresistenz und die Daueraktivierung von Myofibroblasten. Kurze Telomere und gestörte Zellzyklusregulation sind typische Merkmale bei IPF. Radiologisch zeigt sich das typische UIP-Muster mit subpleuraler Fibrose, Honigwabenmuster und retikulären Veränderungen.

Zusammenfassend kommt es zu einem fibrotischen Umbau des Lungenparenchyms mit Verlust der alveolären Architektur. Der Pathomechanismus der IPF, der die Fibrose ohne äußeren Trigger aufrechterhält, wird heute als selbstverstärkender Prozess verstanden.

Die IPF gilt daher als Modellerkrankung der progredient fibrosierenden ILD [11]. 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 [11]. 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, 6, 11, 15, 21, 22]. 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 [23].

[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 [20] und wird im vorliegenden Dossier primär verwendet.



Quelle: [24]

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.

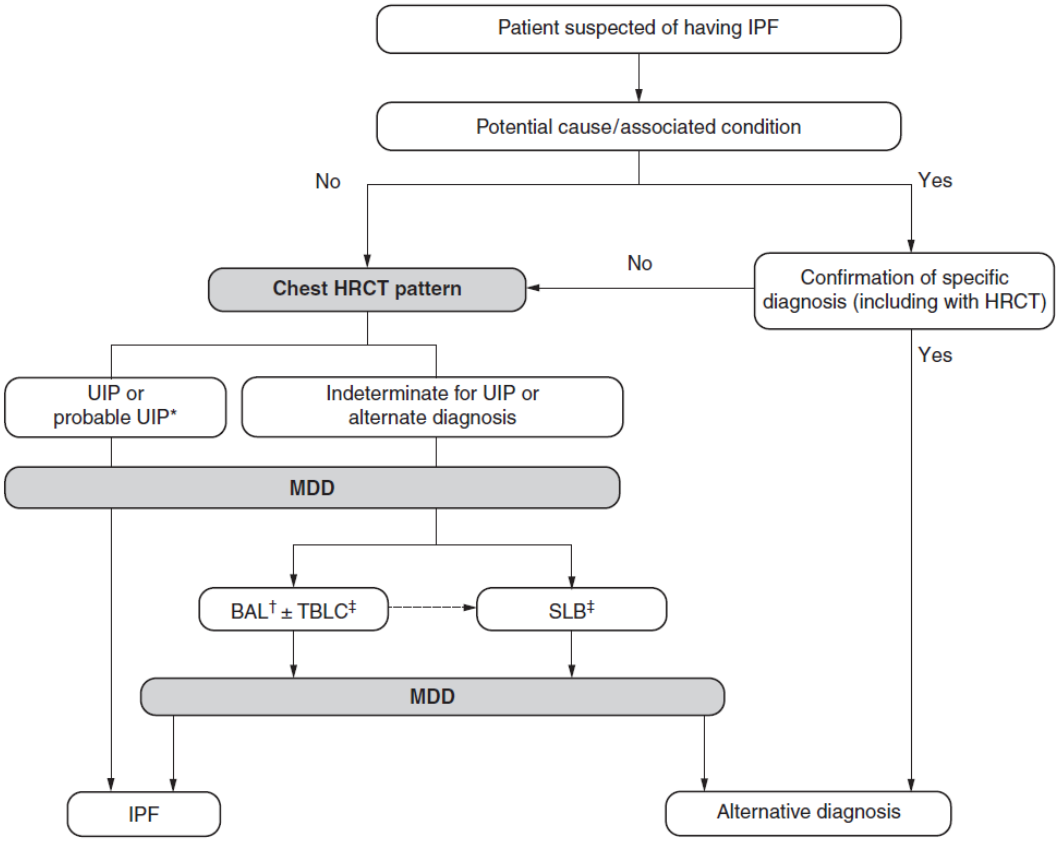
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Diagnostik

Die ILD-Diagnostik erfolgt idealerweise im Rahmen eines multidisziplinären ILD-Boards unter Einbeziehung von Expertinnen und Experten der Pneumologie, Rheumatologie, Radiologie und Pathologie [25].

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 [16, 26, 27].

Zur Diagnose von IPF existieren mit der deutschen S2K-Leitlinie und der ATS/ERS/Japanese Respiratory Society (JRS)/Latin American Thoracic Association (ALAT)-Leitlinie Algorithmen, die eine sichere Diagnosestellung erlauben [20, 27, 28]. Gemäß der aktuellen ATS/ERS/JRS/ALAT-Leitlinie wird zur Diagnose der IPF der in Abbildung 4 dargestellte Algorithmus empfohlen [22]. Patientinnen und Patienten mit einem UIP-Muster sowie Patientinnen und Patienten mit einem wahrscheinlichen UIP-Muster erhalten, sofern der klinische Kontext passend ist (z. B. 60 Jahre alt, männlich, Raucher) nach multidisziplinärer Diskussion ohne Biopsie die Diagnose IPF. Bei Patientinnen und Patienten mit intermediärem UIP-Muster und alternativer Diagnose sind weitere Untersuchungen wie eine BAL und/oder transbronchiale Lungenkryobiopsie (TBLC) oder chirurgischen Lungenbiopsie (SLB) für eine gesicherte Diagnose erforderlich [22].



Quelle: [22]

Abbildung 4: IPF-Diagnostik-Algorithmus gemäß ATS/ERS/JRS/ALAT-Leitlinie

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Lungenfunktionstests

ILD-Patientinnen und -Patienten zeigen pulmonale restriktive Ventilationsstörungen, die durch eine verminderte FVC und DL_{CO} erkennbar werden [29].

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 [29].

Die DL_{CO} ist meist schon vor der FVC eingeschränkt und dient als früher Indikator für Erkrankungen wie der IPF [29, 30]. 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 [30].

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 [31].

Wichtige radiologische Muster für fibrotisches Geschehen sind das „UIP-Muster sowie das NSIP-Muster [22, 31]. 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 [22, 26, 32, 33], kann aber auch bei anderen ILD auftreten [31].

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 [31].

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 [12-14].

Symptomatik

Leitsymptome sind zunehmende Atemnot (Dyspnoe), Husten, eingeschränkte Leistungsfähigkeit 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 [32, 34-36].

Krankheitsverlauf

Die Abnahme des Lungenvolumens, gemessen als FVC, korreliert sowohl mit dem Fortschreiten der Erkrankung als auch mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko [37-41]. Zahlreiche Studien zeigen, dass eine Verschlechterung der FVC um ≥10% als relevanter Prädiktor für Mortalität anzusehen ist [42-50]. 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 [51].

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 [52-54]. Weitere Symptome sind Husten, vermehrtes Sputum, Fieber und grippeähnliche Beschwerden [52, 53]. 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 [55, 56]. 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 [52]. 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 [57-59].

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% [60]. Die IPF hat ohnehin eine schlechte Prognose, mit einem medianen Überleben von 2–3 Jahre ab Diagnose, aber eine akute Exazerbation leitet oft den Beginn einer raschen terminalen Phase ein [61-63].

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 [52].

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 [64], persistieren trotz zugelassener Therapien für PPF und IPF die hohen Mortalitätsraten [65-70]. Eine aktuelle Auswertung aus dem Eurostat-Datensatz zur IPF berichtet sogar eine Zunahme der Sterblichkeit [71]. 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 [72].

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 [68, 73, 74].

Daneben treten gehäuft auch nicht-atemwegsbezogene Begleiterkrankungen auf, wie kardiovaskuläre und gastrointestinale Erkrankungen und Depressionen [75-78]. 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 IPF anhand klinischer, funktioneller und radiologischer Kriterien ist entscheidend für die Prognose. Die Therapie basiert auf antifibrotischen, immunmodulatorischen und anti-inflammatorischen Ansätzen sowie einer multidisziplinären Betreuung.

Die IPF ist eine Erkrankung mit einer hohen Krankheitslast und 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 IPF.

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 IPF

Die IPF geht per Definition mit einem progredient fibrosierenden Verlauf einher und ist von einer hohen Letalität gekennzeichnet [20]. Die Progression der IPF zeigt sich durch eine progrediente Umwandlung von gesundem Lungenparenchym in fibrotisches Narbengewebe,

was sich in einer abnehmenden Lungenfunktion äußert, bei zunehmenden respiratorischen Symptomen sowie einer Verschlechterung der Lebensqualität [12-14, 20] (siehe Abschnitt 3.2.1).

Bis zur Zulassung von Nerandomilast gab es zwei zugelassene medikamentöse Therapien zur Behandlung der IPF, Pirfenidon und Nintedanib. Der Wirkstoff Pirfenidon wurde im Februar 2011 bei Erwachsenen zur Behandlung von leichter bis mittelschwerer IPF in der Europäischen Union (EU) zugelassen. Die Zulassung wurde mittlerweile auf die Anwendung bei Erwachsenen zur Behandlung von IPF mit fortgeschrittener Beeinträchtigung der Lungenfunktion erweitert [79, 80]. Nintedanib steht seit März 2015 für die Behandlung von Erwachsenen mit IPF zur Verfügung – unabhängig vom Schweregrad der Erkrankung. [81].

Aktualisierte internationale wie auch nationale Leitlinien zur medikamentösen Therapie der IPF liegen seit dem Jahr 2022 vor [20, 22]. Beide Leitlinien – die deutsche S2k-Leitlinie sowie die ATS/ERS/JRS/ALAT-Praxisleitlinie – empfehlen für die Behandlung von IPF-Patientinnen und -Patienten eine Therapie mit einer der zugelassenen antifibrotischen Medikamente Nintedanib oder Pirfenidon. Eine Kombinationstherapie wird nicht empfohlen [20, 22]. Nach Einschätzung der deutschen Leitliniengruppe zeigen beide Medikamente einen klinisch relevanten und therapeutisch bedeutsamen Einfluss auf den Krankheitsverlauf der IPF. Bei einem insgesamt akzeptablen Nebenwirkungsprofil werden sie in der aktuellen S2k-Leitlinie gleichwertig empfohlen und gelten in Deutschland als „Standard of Care“ [20]. Für einen Therapiewechsel der antifibrotischen Therapie (von Nintedanib zu Pirfenidon bzw. umgekehrt) im Falle des Auftretens von nicht beherrschbaren Nebenwirkungen wird von den Leitlinienautoren eine starke Therapieempfehlung ausgesprochen. Im Falle der Progression der Lungenfibrose trotz mehrmonatiger antifibrotischer Therapie wird eine schwache Empfehlung für einen Therapiewechsel ausgesprochen, die im ILD-Board festgelegt werden sollte. In dieser Situation soll die Möglichkeit einer Studienteilnahme geprüft werden.

Therapeutischer Bedarf

Die IPF ist eine fortschreitende, unheilbare Erkrankung, die bei der Mehrheit der Erkrankten innerhalb weniger Jahre zum Tod führt [82-85]. 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).

Die mediane Überlebenszeiten ab dem Zeitpunkt der Diagnosestellung für IPF liegen ohne antifibrotische Therapie bei 3-4 Jahren [82, 83]. Demgegenüber werden für Kohorten, die antifibrotisch behandelt werden, mediane Überlebenszeiten von 4,5-6 Jahren berichtet [84, 85]. 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 [66-70]. Entsprechend besteht, wie auch im European Public Assessment Report (EPAR) beschrieben, nach wie vor ein sehr hoher therapeutischer Bedarf für neue Wirkansätze, die das Fortschreiten der IPF verhindern oder verlangsamen können, das Risiko für Exazerbationen verringern 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 [86].

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Nerandomilast

Mit Nerandomilast steht eine neue wirksame und verträgliche Therapie zur Verfügung, die die Behandlung der IPF maßgeblich verbessern kann.

Nerandomilast ist ein selektiver Inhibitor des Isoenzyms Phosphodiesterase 4B (PDE4B), der immunmodulatorische, antifibrotische sowie positive mikrovaskuläre Effekte aufweist (siehe Modul 2). Mit seinem neuen Wirkmechanismus erweitert Nerandomilast die therapeutischen Möglichkeiten gegenüber den bisher zugelassenen Wirkstoffen Nintedanib (Tyrosinkinase-inhibitor) und Pirfenidon um ein neues Wirkprinzip. In der Phase III-Zulassungsstudie FIBRONEER®-IPF zeigt sich die Wirksamkeit von Nerandomilast über verschiedene klinische Endpunkte hinweg bei einem günstigen 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 für beide Dosierungsarme (9 mg und 18 mg) in der Gesamtpopulation gegenüber dem Vergleichsarm eine signifikante Reduktion des Lungenfunktionsverlustes erreicht [87]. Zudem sind in den Nerandomilast-Armen weniger Todesfälle zu beobachten.

Die Wirksamkeit von Nerandomilast zeigt sich dabei sowohl für Patientinnen und Patienten, die bereits antifibrotisch mit Nintedanib oder Pirfenidon behandelt werden, aber insbesondere auch bei Patientinnen und Patienten, für die eine antifibrotische Behandlung nicht (mehr) infrage kommt, und die durch die Behandlung mit Nerandomilast eine signifikante Verringerung ihres Mortalitätsrisikos erfahren (siehe Modul 4).

Mit Nerandomilast steht damit erstmals eine vielversprechende Therapieoption zur Verfügung, die mit ihrem neuen Wirkansatz die therapeutischen Möglichkeiten zur Behandlung der IPF relevant erweitert. 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.

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.

Epidemiologische Literatur zur IPF steht nur in begrenztem Umfang zur Verfügung. Dies ist zunächst darauf zurückzuführen, dass es sich bei der IPF um eine seltene Erkrankung handelt. Erschwerend kommen die Komplexität bei der Diagnosestellung der IPF und die häufig geänderte Definition hinzu, wobei letzteres den Vergleich im Zeitverlauf erschwert. Die aktuell gültigen Diagnosekriterien gehen auf eine Publikation von Katzenstein und Myers aus dem Jahr 1998 zurück [88] und wurden im Jahr 2000 erstmalig in Form von international konsentierten Diagnosekriterien der ATS/ERS veröffentlicht [89]. Dementsprechend wurde die IPF als eigenständige Kodierung erstmalig 2018 in der „Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme“ (ICD) Revision 10 berücksichtigt [90]. Die internationalen Diagnosekriterien für die IPF wurden im Jahr 2011, 2018 sowie zuletzt 2022 durch die ATS, die ERS, die JRS und die ALAT überarbeitet [22, 27, 32]. Die Gültigkeit der deutschen Diagnosekriterien wurde bis ins Jahr 2029 verlängert [28].

Im Rahmen zurückliegender Verfahren zum Wirkstoff Nintedanib im Anwendungsgebiet IPF wurden zur Schätzung der Prävalenz und Inzidenz der IPF in Deutschland umfassende Literaturrecherchen durchgeführt [91, 92]. Zum damaligen Zeitpunkt konnten keine relevanten Quellen spezifisch für Deutschland identifiziert werden. Eine Schätzung zur Prävalenz und Inzidenz der IPF in Deutschland fand daher auf Basis internationaler, europäischer Erhebungen statt. Die dabei zugrundeliegenden Auswertungen umfassten 4 Quellen zur Abschätzung der Prävalenz [93-96] sowie 7 Quellen zur Inzidenz [94-100].

Aufbauend auf der Literaturrecherche für die zurückliegenden Verfahren zu Nintedanib wurde für das vorliegende Dossier eine anschließende orientierende Recherche mit entsprechender Fragestellung durchgeführt. Dabei wurde eine für Deutschland relevante Quelle identifiziert, die eine Erhebung epidemiologischer Kennzahlen der IPF für Deutschland zum Ziel hatte [101].

Die hier genannten Studien werden nachfolgend beschrieben. Tabelle 3-1 fasst die darin berichteten Ergebnisse zusammen.

Prävalenz und Inzidenz der IPF in Deutschland (Literatur-basierter Ansatz)

Kreuter et al. 2022 [101]

Die deutsche Studie basiert auf retrospektiv ausgewerteten, anonymisierten Abrechnungsdaten der allgemeinen Ortskrankenkasse (AOK) PLUS mit einem Datensatz von etwa 3,4 Millionen Versicherten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) aus Sachsen und Thüringen. Der zugrundeliegende Datensatz weist damit den Umfang von etwa 4% der deutschen Bevölkerung auf. Berücksichtigt wurden stationäre sowie ambulante Diagnosen der Jahre 2014-2019.

Die Falldefinition zur Klassifikation als IPF umfasste entweder mindestens eine stationäre Hauptdiagnose gemäß ICD-10-GM (J84.1) oder mindestens zwei ambulante Diagnosen durch eine Pneumologin oder einen Pneumologen in zwei unterschiedlichen Quartalen innerhalb eines Zwölfmonatszeitraums. Versicherte mussten dabei bis zum Zeitpunkt ihrer Diagnose ab Januar 2014 durchgehend versichert gewesen sein. Nur Versicherte über 40 Jahre und mit Vorliegen einer HRCT und/oder Lungenbiopsie wurden berücksichtigt. Stichtag zur Ermittlung der Punktprävalenz war jeweils der 1. Januar der Jahre 2016-2019. Als inzident wurden

Patientinnen und Patienten mit Diagnose J84.1 bewertet, die zuvor über einen Zeitraum von mindestens 12 Monaten ab Januar 2014 keine Diagnose einer IPF erhalten haben [101].

Auf Basis der Auswertung zeigte sich für die Jahre 2016-2019 eine Spanne zur alters-standardisierten Prävalenz der IPF in Deutschland von 21,7 (Jahr 2016) bis 24,1 (Jahr 2019) pro 100.000 Personen (siehe Abbildung 4 der Publikation) bzw. von 9,6 (Jahr 2019) bis 10,9 (Jahr 2017) pro 100.000 Personen (siehe Abbildung 3 der Publikation von Kreuter et al. 2022) für die altersstandardisierte Inzidenz der IPF in Deutschland.

Agabiti et al. 2014 [95]

Zielsetzung der italienischen Studie von Agabiti et al. war die Abschätzung der Inzidenz und Prävalenz der IPF in der Lazio Region mittels Daten zu Krankenhausentlassungen und Mortalitätsdaten.

Durchgeführt wurde die retrospektive Untersuchung für den Zeitraum 2005 bis 2009. Die Lazio Region umfasst ca. 5.728.688 Personen. Davon waren im Jahr 2009 4.727.710 Personen im Erwachsenenalter. Die erwachsene Population wurde für die primäre Auswertung heran-gezogen. Zusätzlich erfolgte eine Art Sensitivitätsanalyse, in der die Diagnose der IPF bzw. UIP anhand definierter Kriterien und den 2011 ATS/ERS/JRS/ALAT Diagnosekriterien durch ein multidisziplinäres Team, bestehend aus Expertinnen und Experten der Pneumologie, Radiologie und Pathologie, überprüft wurde. Grundlage hierfür war eine Stichprobe von 348 Krankenakten. Die Befunde der Krankenakte wurden dabei drei Kategorien zugeordnet: sicher, möglich und inkonsistent. Nur sofern eine Zuordnung zur Kategorie „sicher“ möglich war, wurde von einer IPF-Diagnose ausgegangen.

Aus der Gesamtpopulation wurden in der Publikation eine Inzidenz von 7,5 pro 100.000 Personen und eine Prävalenz von 25,6 pro 100.000 Personen abgeschätzt. Aus der Sensitivitätsanalyse wurde eine Inzidenz von 9,3 pro 100.000 Personen und eine Prävalenz von 31,6 pro 100.000 Personen abgeleitet [95].

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse herangezogen, da diese die 2011 ATS/ERS/JRS/ALAT Diagnosekriterien einbezieht. Agabiti et al. gehen davon aus, dass die IPF-Prävalenz aufgrund von Fehldiagnosen und Reporting-Fehlern tendenziell unterschätzt wird.

Duchemann et al. 2017 [96]

Die Studie untersuchte die Inzidenz und Prävalenz der ILD bei Personen im Alter von ≥15 Jahren in der französischen Region Seine-Saint-Denis im Zeitraum von Januar bis Dezember 2012.

Die Region ist Teil des urban geprägten Großraums Paris und umfasst ca. 1.538.726 Personen. Davon sind ca. 1.194.601 Personen im Alter ≥15 Jahren. In der Region ist der Anteil an Personen mit nicht-europäischer Ethnie im Vergleich zu Frankreich im Ganzen überdurchschnittlich hoch (20,7% vs. 4,9%). Die Identifizierung von ILD-Patientinnen und -Patienten erfolgte über spezialisierte Zentren an privaten und öffentlichen Krankenhäusern sowie über niedergelassene Expertinnen und Experten der Pneumologie und Allgemein-medizin. Ergänzend wurden auch Fälle über das Sozialversicherungssystem identifiziert, in

welchem die ILD Teil der Liste „30 chronischer Erkrankungen“ ist (Affections Longue Dureé 30). Die Diagnosen wurden durch ein multidisziplinäres Expertengremium validiert. Die 2011 ATS/ERS/JRS/ALAT Diagnosekriterien wurden für die IPF angewendet. Insgesamt wurden im Erhebungszeitraum 848 ILD-Fälle registriert. Bei 98 Personen lag eine IPF vor.

Übergreifend ergab sich für die ILD eine Inzidenz von 19,4 pro 100.000 Personen und eine Prävalenz von 97,9 pro 100.000 Personen. In der Publikation werden eine Inzidenz von 2,76 pro 100.000 Personen und eine Prävalenz von 8,2 pro 100.000 Personen für die IPF abgeleitet [96].

Laut Publikation sind Inzidenz und Prävalenz der IPF vergleichsweise niedrig. Als mögliche Erklärungsansätze werden die strikten Diagnosekriterien nach ATS/ERS/JRS/ALAT 2011 sowie das im Vergleich zu anderen französischen Regionen niedrigere Durchschnittsalter diskutiert.

Hyldgaard et al. 2014 [99]

Ziel der retrospektiven Beobachtungsstudie war die Evaluation der Inzidenz der ILD sowie der IPF in Dänemark. Darüber hinaus wurde für die IPF ein Vergleich der Diagnosekriterien auf Basis der Konsensus 2001 und 2011 durchgeführt.

Im Zeitraum von April 2003 bis April 2009 wurden inzidente Patientinnen und Patienten aus dem Universitätskrankenhaus Aarhus in die Studie eingeschlossen. Ein Follow-up erfolgte bis November 2009. Das Einzugsgebiet des Universitätskrankenhauses umfasst ca. 1.200.000 Personen. Davon wurden 344 inzidente ILD-Patientinnen und -Patienten identifiziert. Weitere 87 ILD-Patientinnen und -Patienten wurden aus anderen Regionen an das Universitätskrankenhaus überwiesen, aber nicht in die Analyse eingeschlossen.

Für die ILD ergab sich eine Inzidenz von 4,1 pro 100.000 Personen. Dabei war eine Zunahme der Inzidenz zwischen 2003 und 2009 zu beobachten. Die Inzidenz der IPF wurde auf 1,3 pro 100.000 Personen geschätzt. Für den Vergleich der Diagnosekriterien nach ATS/ERS 2001 und ATS/ERS/JRS/ALAT 2011 Kriterien wurden die identifizierten IPF-Patientinnen und -Patienten erneut re-evaluiert. Daraus ergab sich insgesamt eine Zunahme der IPF-Diagnosen [99].

Hyldgaard et al. weisen beim Vergleich der Diagnosekriterien aus dem Jahr 2001 gegenüber denen aus 2011 auf eine bestehende diagnostische Grauzone hin.

Musellim et al. 2014 [98]

Die epidemiologische Untersuchung zielte darauf ab die jährliche Inzidenz der ILD in der Türkei abzuschätzen.

Durchgeführt wurde die Studie von der Turkish Thoracic Society Clinical Problems Study Group im Zeitraum zwischen Juni 2007 und Mai 2009. Daten von 21 Zentren aus neun Städten wurden in die Analyse einbezogen. Im Erhebungszeitraum wurden insgesamt 2.245 Fälle erfasst. Davon wurden 408 der IPF zugeordnet, die anteilig mit 19,9% in der Publikation ausgewiesen sind.

Die Inzidenz der ILD schätzen Musellim et al. auf 25,8 pro 100.000 Personen. Für IPF errechnet sich damit eine Inzidenz von 5,13 pro 100.000 Personen (25,8/100.000x19,9%) [100].

Laut Publikation wurden übergreifend ATS/ERS Kriterien zur Klassifizierung herangezogen. Aus der Publikation geht aber nicht abschließend hervor, welche Diagnosekriterien konkret für die Klassifizierung der IPF herangezogen wurden.

Zusammenfassende Darstellung der literatur-basierten Angaben zur Prävalenz und Inzidenz der IPF

Tabelle 3-1: Zusammenfassende Darstellung von literaturbasierten Angaben zur Prävalenz und Inzidenz der IPF

Quelle	Land (Zeitraum Datenerhebung)	Prävalenz (pro 100.000 Personen)	Inzidenz (pro 100.000 Personen)
Quellen aus Deutschland			
Kreuter et al. 2022 [101]	Deutschland (2014-2019)	24,1[a]	9,6[a]
Quellen aus anderen europäischen Ländern			
Agabiti et al. 2014 [95]	Italien (2005-2009)	31,6	9,3
Duchemann et al. 2017 [96]	Frankreich (2012)	8,2	2,76
Hyldgaard et al. 2014 [99]	Dänemark (2003-2009)	k. A.	1,3
Musellim et al. 2014 [100]	Türkei (2007-2009)	k. A.	5,13[b]
Resultierende Spanne aus weiteren europäischen Quellen		8,2-31,6	1,3-9,3

a: Jüngster berichteter Zeitraum aus dem Jahr 2019
b: Berechnet aus Prävalenz der ILD (25,8/100.000) multipliziert mit dem Anteil IPF- an ILD-Patientinnen und Patienten (19,9%)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Die von Kreuter et al. 2022 für das Jahr 2019 berichtete Prävalenz der IPF von 24,1 Fällen pro 100.000 Personen für Deutschland (siehe Abbildung 4 in Kreuter et al. 2022 [101]) liegt innerhalb der auf Basis der europäischen Quellen abgeleiteten Spanne von 8,2-31,6 Fällen pro 100.000 Personen (Tabelle 3-1). Die Inzidenz für das Jahr 2019 liegt mit 9,6 Fällen pro 100.000 Personen (siehe Abbildung 3 in Kreuter et al. 2022 [101]) leicht oberhalb der entsprechenden Spanne von 1,3-9,3 Fällen pro 100.000 Personen.

Im Hinblick auf den deutschen Versorgungskontext lassen sich aus der Publikation von Kreuter et al. 2022 die verlässlichsten Schlüsse zur Ableitung der Inzidenz und Prävalenz der IPF in Deutschland ableiten [101]. Mit einer Versichertenzahl von etwa 3,4 Millionen bietet die

zugrundeliegende Datenbasis eine hinreichend große Grundlage und weist zugleich den im Vergleich jüngsten Erhebungszeitraum in der identifizierten Literatur auf. Trotz der Publikation von Kreuter et al. 2022 bleibt die Evidenzlage zur Epidemiologie der IPF in Deutschland insgesamt limitiert. Analog zum Vorgehen im Dossier zu Nerandomilast im Anwendungsgebiet PPF wird die Zielpopulation für das vorliegende Anwendungsgebiet daher zusätzlich anhand von Daten einer eigens durchgeführten Routinedatenanalyse bestimmt. Diese beruht auf aktuellen Versichertendaten von ca. 4,4 Mio. GKV-Versicherten und umfasst den Zeitraum von 2013 bis 2024 (siehe Abschnitt 3.2.4).

Geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten

Zur Geschlechterverteilung der IPF liegt mit der Publikation von Kreuter et al. 2022 eine für Deutschland relevante Quelle vor [101]. Der dort berichtete Anteil von 67,5% männlichen Patienten zeigt, dass die IPF in Deutschland etwas häufiger unter Männern auftritt.

Bezüglich des Alters der Patientinnen und Patienten bei Erstdiagnose der IPF wird in der Studie ein mittleres Alter von 72,1 Jahren berichtet [101]. Diese Beobachtungen spiegeln sich auch in den Auswertungen mehrerer großer randomisierter Studien sowie Registern wider, die ein Erkrankungsalter üblicherweise ab der 6. Lebensdekade mit einem Altersgipfel zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr sowie eine Häufung der IPF unter Männern berichten [28].

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-2 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 3-2: 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 [102]	17.154 – 18.104[a]	15.250 – 16.094
a: Ausgehend von einem Anteil gesetzlich Versicherter in Deutschland von 88,9% (siehe [103], Seite 24 der Publikation) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-1 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 gute Einschätzung zur Prävalenz und Inzidenz der IPF in Deutschland. Die eigens für das vorliegende Dossier durchgeführte Routinedatenanalyse auf Basis aktueller Daten gesetzlicher Krankenkassen liefert eine weitere Datengrundlage und ermöglicht in der Gesamtschau mit der oben genannten Literatur eine Quantifizierung der Zielpopulation von Nerandomilast im Anwendungsgebiet der IPF [104].

Inzidenz und Prävalenz der IPF 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 [105].

Inzidenz und Prävalenz der IPF 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 IPF wird anschließend auf die GKV-versicherte Bevölkerung in Deutschland hochgerechnet.

Kriterien zum Erfassen der Inzidenz der IPF

Die Basispopulation zur Ableitung der Inzidenz bestand aus Personen in der DADB mit einem Mindestalter von 40 Jahren, die sowohl während des Berichtsjahres einer IPF-Diagnose als auch in den zwei vorausgehenden sowie dem nachfolgenden Jahr durchgehend versichert waren. Der Ausschluss von Patientinnen und Patienten unter 40 Jahren ergibt sich aus dem Umstand, dass die IPF – anders als die PPF – in dieser Altersgruppe kaum auftritt [22, 106, 107]. Die Basispopulation in der DADB-Datenbank zur Ableitung der Inzidenz der IPF umfasst für das Berichtsjahr 2023 insgesamt 1.647.776 Patientinnen und Patienten.

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

Patientinnen und Patienten mit Diagnose nach ICD-10-GM J84.1 (Kriterium 1)

Als Berichtsjahr einer IPF-Diagnose wurden Jahre eingeschlossen, in denen die jeweilige Person der Basispopulation mindestens eine stationäre Primärdiagnose und/oder mindestens zwei bestätigte ambulante Diagnosen durch eine Lungenfachärztin oder einen Lungenfacharzt der ICD-10-GM Kodierung J84.1 in zwei unterschiedlichen Quartalen erhalten hat (**Kriterium 1**).

Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen einer relevanten Grunderkrankung (Kriterium 2)

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 3-3 genannten Grunderkrankungen innerhalb von 365 Tagen vor erfolgter erster ICD-10-GM J84.1-Diagnose des Berichtsjahres erhalten hat, wurden nicht als Berichtsjahr berücksichtigt (**Kriterium 2**). Dieses Ausschlusskriterium dient der Abgrenzung von ICD-10-GM J84.1-Diagnosen, die beispielsweise im Rahmen einer PPF gestellt worden sein könnten.

Tabelle 3-3: Grunderkrankungen zum Ausschluss einer PPF

Grunderkrankung	Operationalisierung anhand ICD-10-GM
Autoimmune ILD	
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)[a], 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)	C96.6
Lymphoproliferative ILD und PAP	Nicht vorhanden
Lymphangioleiomyomatose (LAM)	D48.1
Andere	Nicht vorhanden
Sarkoidose	
Sarkoidose	D86.0, D86.2

Quelle: [104]

a: 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 mit Diagnose anhand eines relevanten diagnostischen Verfahrens (Kriterium 3)

Als Berichtsjahr einer IPF-Diagnose 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 ICD-10-GM J84.1-Diagnose des Berichtsjahres dokumentiert wurde (**Kriterium 3**).

Patientinnen und Patienten ohne Versorgung mit relevanten Immunsuppressiva (Kriterium 4)

Kalenderjahre, in denen die jeweilige Person der Basispopulation Immunsuppressiva der ATC-Klasse L04A innerhalb von 365 Tagen nach erfolgter erster ICD-10-GM J84.1-Diagnose des Berichtsjahres erhalten hat (ausgenommen Pirfenidon) wurden nicht als Berichtsjahr berücksichtigt (**Kriterium 4)**. Zusätzlich zu Kriterium 2 dient dieses Ausschlusskriterium der besseren Abgrenzung von Patientinnen und Patienten mit IPF gegenüber der PPF.

Patientinnen und Patienten ohne bereits zuvor erfolgte Diagnose der IPF (Kriterium 5)

Abschließend wurden für die Ableitung der IPF-Inzidenz Berichtsjahre nur dann berücksichtigt, wenn die Kriterien 1-4 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 IPF eingestuft (**Kriterium 5**).

Alle Patientinnen und Patienten mit einem relevanten Berichtsjahr gemäß den Kriterien 1-5 wurden der inzidenten Population zugerechnet.

Kriterien zum Erfassen der Prävalenz der IPF

Die Basispopulation zur Ableitung der Prävalenz bestand aus Personen in der DADB mit einem Mindestalter von 40 Jahren, die sowohl während des Berichtsjahres einer IPF-Diagnose als auch während des nachfolgenden Jahres durchgehend versichert waren. Der Ausschluss von Patientinnen und Patienten unter 40 Jahren ergibt sich aus dem Umstand, dass die IPF – anders als die PPF – in dieser Altersgruppe kaum auftritt [22, 106, 107]. Die Basispopulation in der DADB-Datenbank zur Ableitung der Prävalenz der IPF umfasst für das Berichtsjahr 2023 insgesamt 1.735.541 Patientinnen und Patienten.

Zum Ermitteln der Prävalenz der IPF in der DADB wurden die im Abschnitt zur Inzidenz der IPF beschriebenen Kriterien 1, 2 und 4 auf die Basispopulation angewandt. Die Kriterien 3 und 5 wurden nicht herangezogen, da diese eine Einschränkung auf die inzidente Population bewirken.

Ergebnisse der Routinedatenanalyse

Die Herleitung der Inzidenz und Prävalenz der IPF in Deutschland anhand der oben beschriebenen Kriterien wird in Tabelle 3-4 zusammengefasst. Dargestellt wird dabei das in der DADB-Datenbank aktuell abbildbare Berichtsjahr 2023. Im Hinblick auf die für das Dossier als relevant erachteten Kennzahlen, wird für die IPF jeweils die untere in der DADB-Auswertung gebildete Spannengrenze der Inzidenz und Prävalenz zur Herleitung der Zielpopulation im Anwendungsgebiet herangezogen. Dies begründet sich primär durch eine im Vergleich zur Gesamtschau der identifizierten Literatur eher zu erwartende Überschätzung der IPF-Diagnosen im Rahmen der DADB-Auswertung.

Tabelle 3-4: Ergebnisse zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit IPF in der DADB-Datenbank

Population	**Patientinnen und Patienten in der DADB**	**Hochrechnung auf Patientinnen und Patienten in der GKV im Jahr 2023[a]**
Inzidenz der IPF (Berichtsjahr 2023)		
Basispopulation[b]	1.647.776	42.783.277
Patientinnen und Patienten mit Diagnose nach ICD-10-GM J84.1 (**Kriterium 1**)	991	26.301
Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen einer relevanten Grunderkrankung (**Kriterium 2**)	651	17.191
Patientinnen und Patienten mit Diagnose anhand eines relevanten diagnostischen Verfahrens (**Kriterium 3**)	332	8.247
Patientinnen und Patienten ohne Versorgung mit relevanten Immunsuppressiva (**Kriterium 4**)	308	7.659
Patientinnen und Patienten ohne bereits zuvor erfolgte Diagnose der IPF (**Kriterium 5**) (**inzidente Patientinnen und Patienten**)	**191**	**4.574**
Prävalenz der IPF (Berichtsjahr 2023)[c]		
Basispopulation[b]	1.735.541	42.783.281
Patientinnen und Patienten mit Diagnose nach ICD-10-GM J84.1 (**Kriterium 1**)	1.018	26.228
Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen einer relevanten Grunderkrankung (**Kriterium 2**)	667	17.117
Patientinnen und Patienten ohne Versorgung mit relevanten Immunsuppressiva (**Kriterium 4**) (**prävalente Patientinnen und Patienten**)	**622**	**16.045**

a: Zur Herleitung der Inzidenz und Prävalenz wird die untere in der DADB-Auswertung ermittelte Spannengrenze herangezogen
b: Die Basispopulation umfasst Personen in der DADB-Datenbank mit einem Mindestalter von 40 Jahren
c: Die Kriterien 3 und 5 wurden nicht herangezogen, da diese im Zusammenhang mit der Einschränkung auf die inzidente Population stehen

Quelle: [108, 109]

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Bezüglich der Inzidenz der IPF verbleiben nach Anwenden der Kriterien (1 bis 5) 191 berücksichtigte Patientinnen und Patienten in der DADB-Datenbank. Hochgerechnet auf die gesetzlich krankenversicherte Bevölkerung in Deutschland, entspricht dies 4.574 Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter IPF im Jahr 2023.

Im Rahmen der Herleitung der Prävalenz der IPF anhand der Routinedatenanalyse verbleiben nach Anwenden der Kriterien (1, 2 und 4) 622 berücksichtigte Patientinnen und Patienten in der DADB-Datenbank. Hochgerechnet auf die gesetzlich krankenversicherte Bevölkerung in

Deutschland, entspricht dies einer Prävalenz der IPF von 16.045 Patientinnen und Patienten im Jahr 2023.

Zum Auswertungszeitpunkt der DADB-Datenbank im Jahr 2023 bestand die erwachsene GKV-Bevölkerung in Deutschland aus 63.081.857 Personen [108]. Ausgehend von einer Inzidenz von 4.574 Patientinnen und Patienten und einer Prävalenz von 16.045 Patientinnen und Patienten, ergeben sich somit für die IPF entsprechende Raten von ca. 7,3 (Inzidenz) bzw. ca. 25,4 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 Kreuter et al. 2022 relevante Literatur zu einer Analyse von deutschen Abrechnungsdaten der AOK vor [101] (siehe Abschnitt 3.2.3). Zudem wurde eigens für das vorliegende Dossier eine weitere Routinedatenanalyse durchgeführt, die auf aktuellen Routinedaten der DADB-Datenbank beruht. Beiden Auswertungen ist eine methodisch begründete hohe Unsicherheit inhärent. Zum einen basieren beide Routinedatenanalysen auf einer Stichprobe der Gesamtheit aller GKV-Versicherten, sodass sich Unsicherheiten in der Hochrechnung auf die GKV-Population ergeben.

Die Diagnose einer IPF ist zudem eine Ausschlussdiagnose, was oftmals mit einer höheren Unsicherheit verbunden ist als das Erfassen von Positivdiagnosen. Um die Sicherheit in der Diagnosestellung bei ILD wie der IPF zu gewährleisten, werden solche Diagnosen oftmals von multidisziplinären ILD-Boards gestellt. Zwar liegen keine deutschen Erhebungen zu diesem Aspekt vor, internationale Studien zeigen aber, dass Erstdiagnosen von ILD, inklusive der IPF, nach einer multidisziplinären Begutachtung oft zu einem erheblichen Anteil wieder korrigiert werden müssen [110, 111]. Da aus den Routinedaten nicht klar ersichtlich ist, ob eine Diagnose anhand eines ILD-Boards getroffen wurde oder nicht, bilden Routinedaten voraussichtlich auch Fehldiagnosen in relevantem Umfang ab. Zudem ist der Zugang zu ILD-Boards regional unterschiedlich und diese arbeiten nicht standardisiert, was die Unsicherheit in der Quantifizierung der Zielpopulation weiter erhöht.

Weiterführend ist tendenziell von einer Überschätzung der IPF-Zielpopulation auszugehen, da aufgrund fehlender ICD-10 Codes zur Dokumentation der PPF eine Übercodierung im Bereich der IPF angenommen wird. 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 [108] und stand einer GKV-Gesamtpopulation von 74.306.553 Personen gegenüber [112]. Dies entspricht einem Anteil Erwachsener in der GKV von 84,9%. Ausgehend von einer GKV-Gesamtpopulation von 74.535.371 Personen im Jahr 2025 [113], ergibt sich daraus eine erwachsene GKV-Population von 63.276.110 Personen.

Nimmt man die von Kreuter et al. 2022 berichtete Prävalenz der IPF von 24,1 Fällen pro 100.000 Personen für Deutschland im Jahr 2019 als Grundlage, ergeben sich daraus übertragen auf die deutsche erwachsene GKV-Bevölkerung des Jahres 2025 (63.276.110 Personen) absolute Fallzahlen zur Prävalenz der IPF von 15.250 Patientinnen und Patienten [109] (siehe Tabelle 3-5). Darüber hinaus ergeben sich auf Basis der Angaben zur Inzidenz von 9,6 Fällen pro 100.000 Personen – übertragen auf die deutsche erwachsene GKV-Bevölkerung im Jahr 2025 – 6.075 Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter IPF. Entsprechend ergeben sich aus der DADB-Auswertung und ausgehend von Raten von 7,3 Fälle (Inzidenz) bzw. 25,4 Fälle (Prävalenz) pro 100.000 Personen für die erwachsene deutsche GKV-Bevölkerung 4.588 inzidente Patientinnen und Patienten mit IPF und 16.094 prävalente Patientinnen und Patienten mit IPF im Jahr 2025.

In der gesamtheitlichen Betrachtung über die Auswertungen von Kreuter et al. 2022 sowie der Routinedatenanalyse auf Basis der DADB-Datenbank, ergibt sich somit für die **Zielpopulation von Nerandomilast** im vorliegenden Anwendungsgebiet IPF eine Unsicherheitsspanne von **15.250** bis **16.094** Patientinnen und Patienten) (siehe Tabelle 3-5).

Tabelle 3-5: Zusammenfassende Herleitung der Zielpopulation im Anwendungsgebiet IPF

Quelle/Population	**Prävalenz**	**Inzidenz**
Raten auf Basis von Kreuter et al. 2022	24,1 Fälle pro 100.000 Personen	9.6 Fälle pro 100.000 Personen
Absolute Fallzahlen zur IPF auf Basis von Kreuter et al. 2022 im Jahr 2025	15.250[a]	6.075[a]
Raten (pro 100.000 Personen) auf Basis der Routinedatenanalyse der DADB-Datenbank	25,4 Fälle pro 100.000 Personen	7,3 Fälle pro 100.000 Personen
Absolute Fallzahlen zur IPF auf Basis der Routinedatenanalyse der DADB-Datenbank im Jahr 2025	16.094[a]	4.588[a]
Resultierenden Zielpopulation im Anwendungsgebiet IPF		
GKV-versicherte Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet von Nerandomilast	**15.250 – 16.094**	

a: Ausgehend von 63.276.110 erwachsenen GKV-Versicherten in Deutschland im Jahr 2025 [108]
Quellen: [101, 109]
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Einordnung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten bei Verfahren nach § 35a SGB V im Anwendungsgebiet IPF

Wirkstoff	**Anwendungsgebiet**	**Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation**
Nintedanib (Ofev®)	IPF	1.800–18.900
Pirfenidon (Esbriet®)	Angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung von leichter bis mittelschwerer IPF	ca. 6.000
Quelle: Beschluss des G-BA zu den genannten Wirkstoffen [114, 115] Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Die im vorliegenden Dossier ermittelten GKV-Patientinnen und Patienten liegen innerhalb der Spanne für die Prävalenz der IPF, wie sie im Verfahren zu Nintedanib (1.800–18.900) [114] abgeleitet wurde. Abweichungen begründen sich durch die Hinzunahme aktueller Routinedatenanalysen und Publikationen für das vorliegende Dossier.

Im Vergleich zum Verfahren zu Pirfenidon, in dem ca. 6.000 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ermittelt wurden [115], liegt die Anzahl der im vorliegenden Dossier ermittelten Patientinnen und Patienten in der GKV höher. Dies lässt sich jedoch auch in der für das Jahr 2012 gültigen Einschränkung von Pirfenidon auf erwachsene Patientinnen und Patienten mit leichter bis mittelschwerer IPF erklären. Darüber hinaus stellen die im vorliegenden Dossier verwendeten Routinedatenanalysen eine aktuellere Datenlage dar.

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 zukünftige Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz der IPF ist von mehreren, teilweise gegenläufigen Faktoren abhängig. Zum einen ist die IPF eine Erkrankung des höheren Lebensalters, sodass der demografische Wandel in Deutschland grundsätzlich zu einem Anstieg der Fallzahlen beitragen könnte. Demgegenüber dürfte die Abnahme des Bevölkerungsanteils, der aktiv raucht oder geraucht hat, zu einer geringeren Fallzahl führen, ähnlich der Stagnation bzw. leichten Abnahme der Inzidenz des Lungenkarzinoms in den vergangenen Jahren. Strengere Grenzwerte und ein verbesserter Arbeitsschutz dürften sich positiv auf Umwelt- und Berufsexpositionen mit Risikostoffen auswirken, was potenziell ebenfalls zu einer Abnahme führen könnte. Zudem ist davon auszugehen, dass Fortschritte in der Diagnostik und ein erhöhtes Bewusstsein für die IPF, zu einer verbesserten epidemiologischen Erfassung der Erkrankung geführt haben, sodass ein Teil der in der jüngeren Vergangenheit beobachteten Zunahme eher auf diagnostische Effekte als auf eine tatsächliche Erhöhung der Inzidenz oder

Prävalenz zurückzuführen ist; diese Effekte dürften jedoch inzwischen zu einem großen Teil ausgeschöpft sein. Vor dem Hintergrund der insgesamt unklaren Risikokonstellation, erscheint eine verlässliche Prognose zur Entwicklung der Inzidenz und Prävalenz der IPF nicht möglich, sodass für die kommenden fünf Jahre näherungsweise von keinen maßgeblichen Änderungen in der Prävalenz und Inzidenz der IPF ausgegangen wird (Tabelle 3-7).

Tabelle 3-7: Annahme zur künftigen Entwicklung der Prävalenz der IPF in Deutschland über einen Zeitraum von fünf Jahren

	2027	**2028**	**2029**	**2030**	**2031**
Anzahl der GKV-Patientinnen und Patienten mit IPF	**15.250 – 16.094[a]**				
a: Angenommen wird eine stabile Prävalenz der IPF 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 3-8 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 3-8: 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 [102]	Erwachsene mit IPF	Hinweis auf einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen	15.250 – 16.094
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 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 IPF

Orientierende Recherche nach epidemiologischen Daten zur IPF

Im Rahmen zurückliegender Verfahren zum Wirkstoff Nintedanib im Anwendungsgebiet IPF wurden umfassende Literaturrecherchen zur Schätzung der Prävalenz und Inzidenz der IPF in Deutschland durchgeführt [91, 92]. Für das vorliegende Dossier wurde aufbauend auf der Literaturrecherche der zurückliegenden Verfahren zu Nintedanib eine orientierende Recherche zu aktueller Literatur zu epidemiologischen Kennzahlen zur IPF in Deutschland durchgeführt.

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

Die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation basiert auf einer GKV-Routinedatenanalyse [104].

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.
5. 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.
6. 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).
7. 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.
8. Wong AW, Ryerson CJ, Guler SA. Progression of fibrosing interstitial lung disease. Respir Res. 2020;21(1):32.
9. 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.
10. Cottin V. Treatment of progressive fibrosing interstitial lung diseases: a milestone in the management of interstitial lung diseases. Eur Respir Rev. 2019;28(153).
11. 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.
12. 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).
13. 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.
14. 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).
15. Kolb M, Vasakova M. The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases. Respir Res. 2019;20(1):57.
16. 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.
17. 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
18. 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).

19. Mei Q, Liu Z, Zuo H, Yang Z, Qu J. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: An Update on Pathogenesis. Front Pharmacol. 2021;12:797292.
20. 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.
21. 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).
22. 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.
23. 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).
24. 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?
25. 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.
26. Martinez FJ, Collard HR, Pardo A, Raghu G, Richeldi L, Selman M, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis. Nat Rev Dis Primers. 2017;3:17074.
27. 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.
28. Behr J, Günther A, Bonella F, Dinkel J, Fink L, Geiser T, et al. S2k Leitlinie zur Diagnostik der Idiopathischen Lungenfibrose. 2024. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/020-016. [Zugriff
29. 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.
30. Goldin J, Cascella M. Diffusing Capacity of the Lungs for Carbon Monoxide StatPearls. Treasure Island (FL)2026.
31. 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.
32. 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.
33. Richeldi L, Collard HR, Jones MG. Idiopathic pulmonary fibrosis. Lancet. 2017;389(10082):1941-52.

34. Guler SA, Corte TJ. Interstitial Lung Disease in 2020: A History of Progress. Clin Chest Med. 2021;42(2):229-39.
35. 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.
36. Kahlmann V, Moor CC, Wijsenbeek MS. Managing Fatigue in Patients With Interstitial Lung Disease. Chest. 2020;158(5):2026-33.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. 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.

50. 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.
51. 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.
52. 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).
53. Leuschner G, Behr J. Acute Exacerbation in Interstitial Lung Disease. Front Med (Lausanne). 2017;4:176.
54. 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).
55. Chiew SY, Mohammed M, Ong SC. Economic burden and cost drivers of interstitial lung disease: a systematic review. Eur J Health Econ. 2025.
56. 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.
57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. 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.
61. Ley B, Collard HR, King TE, Jr. Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2011;183(4):431-40.
62. Song JW, Hong SB, Lim CM, Koh Y, Kim DS. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: incidence, risk factors and outcome. Eur Respir J. 2011;37(2):356-63.
63. Yamazoe M, Tomioka H. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: a 10-year single-centre retrospective study. BMJ Open Respir Res. 2018;5(1):e000342.
64. 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.
65. Liu GY, Budinger GRS, Dematte JE. Advances in the management of idiopathic pulmonary fibrosis and progressive pulmonary fibrosis. BMJ. 2022;377:e066354.
66. 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.
67. 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).
68. 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.
69. 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).
70. 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.
71. Gonnelli F, Bonifazi M, Hubbard R. Mortality trends in idiopathic pulmonary fibrosis in Europe between 2013 and 2018. Eur Respir J. 2024;64(2).
72. 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).
73. 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).
74. 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.
75. 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).
76. 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.
77. 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.
78. 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.
79. European Medicines Agency (EMA). Assessment Report - Esbriet. International non-proprietary name: pirfenidone. Procedure No. EMEA/H/C/002154/II/0074. 2023. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/esbriet-h-c-2154-ii-0074-epar-assessment-report-variation_en.pdf. [Zugriff am: 12.06.2026]
80. H.A.C. Pharma. Fachinformation Esbriet®, April. 2025.
81. Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Ofev®, März. 2025.
82. 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.
83. 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.
84. 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.

85. 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.
86. 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.
87. 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.
88. Katzenstein AL, Myers JL. Idiopathic pulmonary fibrosis: clinical relevance of pathologic classification. Am J Respir Crit Care Med. 1998;157(4 Pt 1):1301-15.
89. American Thoracic Society & European Respiratory Society. American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). Am J Respir Crit Care Med. 2000;161(2 Pt 1):646-64.
90. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). CD-10-GM, Version 2018, Systematisches Verzeichnis. 2018.
91. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nintedanib (Neues Anwendungsgebiet: Idiopathische Lungenfibrose). Modul 3A. . 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3049/2019-04-09_Modul3A_Nintedanib.pdf. [Zugriff am: 12.06.2026]
92. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nintedanib (Neues Anwendungsgebiet: Idiopathische Lungenfibrose). Modul 3A. . 2015. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-808/2014-03_12_Modul3A_Nintedanib.pdf. [Zugriff am: 12.06.2026]
93. Hodgson U, Laitinen T, Tukiainen P. Nationwide prevalence of sporadic and familial idiopathic pulmonary fibrosis: evidence of founder effect among multiplex families in Finland. Thorax. 2002;57(4):338-42.
94. Karakatsani A, Papakosta D, Rapti A, Antoniou KM, Dimadi M, Markopoulou A, et al. Epidemiology of interstitial lung diseases in Greece. Respir Med. 2009;103(8):1122-9.
95. Agabiti N, Porretta MA, Bauleo L, Coppola A, Sergiacomi G, Fusco A, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) incidence and prevalence in Italy. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis. 2014;31(3):191-7.
96. Duchemann B, Annesi-Maesano I, Jacobe de Naurois C, Sanyal S, Brillet PY, Brauner M, et al. Prevalence and incidence of interstitial lung diseases in a multi-ethnic county of Greater Paris. Eur Respir J. 2017;50(2).
97. Xaubet A, Ancochea J, Morell F, Rodriguez-Arias JM, Villena V, Blanquer R, et al. Report on the incidence of interstitial lung diseases in Spain. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis. 2004;21(1):64-70.
98. Kornum JB, Christensen S, Grijota M, Pedersen L, Wogelius P, Beiderbeck A, et al. The incidence of interstitial lung disease 1995-2005: a Danish nationwide population-based study. BMC Pulm Med. 2008;8:24.
99. Hyldgaard C, Hilberg O, Muller A, Bendstrup E. A cohort study of interstitial lung diseases in central Denmark. Respir Med. 2014;108(5):793-9.
100. Musellim B, Okumus G, Uzaslan E, Akgun M, Cetinkaya E, Turan O, et al. Epidemiology and distribution of interstitial lung diseases in Turkey. Clin Respir J. 2014;8(1):55-62.

101. Kreuter M, Picker N, Schwarzkopf L, Baumann S, Cerani A, Postema R, et al. Epidemiology, healthcare utilization, and related costs among patients with IPF: results from a German claims database analysis. Respir Res. 2022;23(1):62.
102. Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Jascayd®, Juli. 2026.
103. 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]
104. 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.
105. Gesundheitsforen Leipzig. Deutsche Analysedatenbank. 2026. Verfügbar unter: https://www.gesundheitsforen.net/services/gesundheitsoekonomie/deutsche-analysedatenbank. [Zugriff am: 09.06.2026]
106. Helmholtz München. Lungeninformationsdienst - Lungenfibrose: Verbreitung. 2026. Verfügbar unter: https://www.lungeninformationsdienst.de/krankheiten/lungenfibrose/verbreitung. [Zugriff am: 09.06.2026]
107. Meltzer EB, Noble PW. Idiopathic pulmonary fibrosis. Orphanet J Rare Dis. 2008;3:8.
108. 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.
109. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Berechnung der Patientenzahlen. 2026.
110. 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.
111. 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).
112. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Statistik über Versicherte, gegliedert nach Status, Alter, Wohnort und Kassenart (KM6-Mitgliederstatistik). 2023.
113. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Statistik über Versicherte, gegliedert nach Status, Alter, Wohnort und Kassenart (KM6-Mitgliederstatistik). 2025.
114. 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 (Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze). 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3989/2019-10-17_AM-RL-XII_Nintedanib_D-450.pdf. [Zugriff am: 12.06.2026]
115. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Pirfenidon. 2012. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1456/2012-03-15_AM-RL-XII_Pirfenidon_BAnz.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 3-15 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 3-9 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 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe**	**Behandlungsmodus**	**Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)**	**Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)**	**Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)**
Nerandomilast	Erwachsene mit IPF	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 IPF	kontinuierlich: 2x täglich 150 mg per os[a] (oder 2x täglich 100 mg per os[b])	365	365 Tage	365 Tage
Pirfenidon	Erwachsene mit IPF	kontinuierlich: 3x täglich 801 mg	365	365 Tage	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 [1].

b: 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 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe in Tabelle 3-9 basiert auf den Vorgaben der aktuellen Fachinformationen für Nerandomilast (Jascayd®) [1]. Diese umfasst alle IPF-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 IPF-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.

Die Angaben zur Therapie mit Pirfenidon, wie in Tabelle 3-9 dargestellt, wurden den Fachinformationen von Esbriet® entnommen [3]. Gemäß Fachinformation ist die Therapiedauer nicht beschränkt, womit sich 365 Behandlungstage pro Jahr ergeben. Die empfohlene Erhaltungsdosis beträgt 2.403 mg/Tag. Die Behandlung soll kontinuierlich erfolgen und sollte im Falle einer kurzzeitigen Dosisreduktion aufgrund von Nebenwirkungen wieder auf die Erhaltungsdosis gesteigert werden.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 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 3-10: 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 IPF	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 IPF	365 Tage	1 Kapsel ≙ 150 mg[a] (100 mg[b])	Jahresdurchschnittsverbrauch: 730 Kapseln ≙ 109.500 mg (bei 2x 150 mg pro Tag) 730 Kapseln ≙ 73.000 mg (bei 2x 100 mg pro Tag)
Pirfenidon	Erwachsene mit IPF	365 Tage	3 Hartkapseln pro Gabe ≙ 801 mg/Gabe	Jahresdurchschnittsverbrauch: 1095 Tabletten ≙ 877.095 mg (bei 3x 801 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 [1]
b: 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 3-10 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 ATC-Index entspricht 36 mg. Sollte diese Dosis nicht toleriert werden, kann eine Dosisreduktion auf zweimal 9 mg täglich erfolgen (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

Der Jahresdurchschnittsverbrauch von Pirfenidon wurde anhand der in der Fachinformation von Esbriet® vorgeschriebenen Tagesdosis von 2.403 mg berechnet [3]. Gemäß den Fachinformationen von Esbriet® ist die Dauer der Anwendung für Pirfenidon nicht beschränkt. Somit wird die Behandlungsdauer bezogen auf ein Jahr mit 365 Tagen definiert. Die amtliche DDD gemäß ATC-Index entspricht 2,4 g. Für die weiteren Berechnungen wurde jedoch mit 2,403 g gerechnet. Die Behandlung soll kontinuierlich erfolgen und sollte im Falle einer kurzzeitigen Dosisreduktion aufgrund von Nebenwirkungen wieder auf die Erhaltungsdosis gesteigert werden.

Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patientin und Patient (Pirfenidon Tabletten):
365 Tage x 3 Gaben/Tag x 801 mg Pirfenidon/Gabe ≙ 877.095 mg

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

Geben Sie in Tabelle 3-11 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 3-11: 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 €
Pirfenidon	2.665,95 € (801 mg Tabletten, 252 Stk, N2, PZN 12906119)	2.665,59 €[a]
a: Festbetrag Quelle: Lauer-Taxe® (Stichtag: 01.07.2026) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 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 3-12 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 3-12: 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 IPF	--	--	--
Nintedanib	Erwachsene mit IPF	--	--	--
Pirfenidon	Erwachsene mit IPF	--	--	--
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 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 zVT 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 3-13 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-12 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 3-13: 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 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.

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

Geben Sie in Tabelle 3-14 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-12 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-13 (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 3-14: 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 IPF	--	--
Nintedanib	Erwachsene mit IPF	--	--
Pirfenidon	Erwachsene mit IPF	--	--
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-15 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 3-15: 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 mit IPF	84.781,11 € bei 2x täglich 9/18 mg per os	--	--	84.781,11 €
Nintedanib	Erwachsene mit IPF	3.763,39 € bei 2x täglich 150 mg per os (3.015,51 € bei 2x täglich 100 mg per os)	--	--	3.015,51 € - 3.763,39 €
Pirfenidon	Erwachsene mit IPF	11.574,93 €	--	--	11.574,93 €
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 €.

Pirfenidon (Esbriet® Tabletten) wird in einer Packungsgröße von 252 Tabletten vertrieben. Bei 3 x täglich 801 mg (2.403 mg/Tag) werden somit pro Jahr 365 x 3 = 1.095 Filmtabletten und 1.095/252 = 4,3452 Packungen verbraucht. Pro Packung mit 252 Filmtabletten entstehen der GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte Kosten von 2.663,82 €, sodass sich die entsprechenden Jahrestherapiekosten für die Therapie mit Esbriet® in Höhe von 4,3452 x 2.663,82 € = 11.574,93 € ergeben.

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 einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe (mit den als geeignet erachteten Komparatoren Nintedanib oder Pirfenidon) als zVT ausgegangen. Die deutsche S2K-Leitlinie sowie die ATS/ERS/JRS/ALAT-Praxisleitlinie machen keine Aussage dazu, welches Medikament bevorzugt werden soll – die Wahl zwischen Nintedanib und Pirfenidon richtet sich daher individuell nach dem Profil der Patientinnen und Patienten, möglichen Nebenwirkungen, persönlicher Präferenzen und den Kosten. Es handelt sich bei Nintedanib und Pirfenidon um einfache orale Therapien 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.

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). 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 IPF-Patientinnen und -Patienten teilt sich in verschiedene Versorgungsanteile auf, zu denen neben mit Nerandomilast behandelten Patientinnen und Patienten auch Patientinnen und Patienten zählen, die zusätzlich oder ausschließlich mit Nintedanib oder Pirfenidon 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 und Dosisintensität 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 und Pirfenidon (Abschnitt 3.3.2) basieren auf der aktuellen Fachinformation von Ofev® und Esbriet® [2, 3].

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. H.A.C. Pharma. Fachinformation Esbriet®, April. 2025.
4. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Jahrestherapiekosten IPF. 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 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 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 3-16 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 3-16 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 3-16: 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 3-16, 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 3-16 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 3-17 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 3-17: 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	1305-0014 (FIBRONEER® -IPF)	Clinicaltrials [1]	abgeschlossen		Ja	[2]	1720	118
2	1305-0001	Clinicaltrials [3]	abgeschlossen		Ja	[2]	70	70
3	1305-0002	Clinicaltrials [4]	abgeschlossen		Ja	[2]	24	24
4	1305-0011	Clinicaltrials [5]	abgeschlossen		Ja	[2]	42	42
5	1305-0012	Clinicaltrials [6]	abgeschlossen		Ja	[2]	37	6

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
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	1305-0023 (FIBRONEER® -ILD)	Clinicaltrials [12]	abgeschlossen		Ja	[2]	1780	94
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
22	1305-0035	Clinicaltrials [23]	laufend	NA	Nein	[2]	NA	NA
23	1305-0037	Clinicaltrials [24]	abgeschlossen		Ja	[2]	64	64

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
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. 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]
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. 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]
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]