

**Dossier zur Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Pirfenidon (Esbriet[®])

InterMune Deutschland GmbH

Modul 3 A

leichte bis mittelschwere

idiopathische pulmonale Fibrose (IPF)

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	9
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	36
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	50
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	58
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	58
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	67
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	69
3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	89
3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	91
3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	99
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	104
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	104
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	111
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	114
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	117
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	122
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	124
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	132
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	133
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	135
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	135
3.4.2 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	146
3.4.3 Informationen zum Risk-Management-Plan	148
3.4.4 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	157
3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	158
3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	158

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Identifizierte Substanzen, die bisher ohne ausreichenden Evidenznachweis zur Behandlung der IPF verwendet wurden	16
Tabelle 3-2: Substanzen mit Anwendungsgebiet für IPF.....	18
Tabelle 3-3 Weitere Baseline-Charakteristika der Studienpopulationen von PIPF-004 und PIPF-006 (Intermune 2010)	34
Tabelle 3-4: Bibliografische Literaturrecherche – Cochrane Central	37
Tabelle 3-5: Bibliografische Literaturrecherche – Medline / Pubmed.....	38
Tabelle 3-6: Bibliografische Literaturrecherche – Embase.....	40
Tabelle 3-7: Bibliografische Literaturrecherche – Cochrane Central, Medline/Pubmed, Embase, Biosis	42
Tabelle 3-8: Studienregister – Suche Idiopathic Pulmonary Fibrosis.....	44
Tabelle 3-9: Studienregister – Suche Prednisolon Idiopathic Pulmonary Fibrosis.....	48
Tabelle 3-10: Studienregister – Suche N-Axetylcysteine IPF	48
Tabelle 3-11: Radiologische Merkmale und Differentialdiagnose der idiopathischen interstitiellen Pneumonie (Tabelle 3 aus ATS/ERS 2002).....	61
Tabelle 3-12: Zusammenfassung Studien und Ergebnisse Prävalenz und Inzidenz	77
Tabelle 3-13: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	87
Tabelle 3-14: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	89
Tabelle 3-15: Bibliografische Literaturrecherche – Cochrane Central	92
Tabelle 3-16: Bibliografische Literaturrecherche – Medline / Pubmed.....	93
Tabelle 3-17: Bibliografische Literaturrecherche – Embase.....	94
Tabelle 3-18: Bibliografische Literaturrecherche – Cochrane Central, Medline/Pubmed, Embase, Biosis	96
Tabelle 3-19: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	104
Tabelle 3-20: Insgesamt durchschnittliche Tagesdosis der Pirfenidon Behandlung in den randomisierten Studien: PIPF-004 und PIPF-006 (Tabelle 2 des EU Risk Management Plans) (Intermune 2010).....	106
Tabelle 3-21: Gesamter Zeitraum der Pirfenidon Behandlung in den randomisierten Studien: PIPF-004 und PIPF-006 (Tabelle 1 des EU Risk Management Plans) (Intermune 2010).....	107
Tabelle 3-22: Insgesamt durchschnittliche Tagesdosis bei der Patientenpopulation, die an den Studien PIPF-004, PIPF-006, PIPF-002 und PIPF-012 teilgenommen hat. (Tabelle 8 des EU Risk Management Plan) (Intermune 2010)	108
Tabelle 3-23: Exposition gegenüber Pirfenidon je nach gesamter Dauer und durchschnittlicher Tagesdosis erweitert um die Pirfenidon Patienten Gruppe: PIPF-004, PIPF-006, PIPF-002, PIPF-012.....	109
Tabelle 3-24: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	110

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Tabelle 3-25: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	111
Tabelle 3-26: Übersicht der durchschnittlichen Dosierung von Pirfenidon in den Phase 3 Studien.....	113
Tabelle 3-27: Berechnung des durchschnittlichen Tagesverbrauchs für Pirfenidon.....	113
Tabelle 3-28: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	114
Tabelle 3-29: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	118
Tabelle 3-30: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	120
Tabelle 3-31: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	121
Tabelle 3-32: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	122
Tabelle 3-33: Pirfenidon Budget Impact Model (Teil 1/4)	127
Tabelle 3-34: Pirfenidon Budget Impact Model (Teil 2/4)	128
Tabelle 3-35: Pirfenidon Budget Impact Model (Teil 3/4)	129
Tabelle 3-36: Pirfenidon Budget Impact Model (Teil 4/4)	130
Tabelle 3-37: Zusammenfassung des EU-Risiko-Management-Plans	148

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Interstitielle Lungenerkrankungen (ILDs)	58
Abbildung 3-2: Krankheitsverlauf von IPF (ATS/ERS et al. 2011)	63
Abbildung 3-3: beobachtete Überlebensrate nach histopathologischen Untergruppen	64
Abbildung 3-4: Überlebensrate in Abhängigkeit der Veränderung des erwarteten % FVC, der sich über einen Zeitraum von 6 Monaten (A) oder 12 Monaten B) um 10% Punkte verbessert, verschlechtert, oder stabil bleibt.	65

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AIP	Akute Interstitielle Pneumonie
ALAT	Latin American Thoracic Society / Lateinamerikanische Thoraxgesellschaft
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenverordnung
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATS	American Thoracic Society / Amerikanische Thoraxgesellschaft
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BAL	Bronchoalveoläre Lavage
BGBI	Bundesgesetzblatt
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BOOP	Bronchiolitis obliterans organisierende Pneumonie
BOS	Bronchiolitis-obliterans-Syndrom
CCT	Controlled Clinical Study (Kontrollierte klinische Studie)
CFA	kryptogene fibrosierende Alveolitis
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products (Komitee für seltene medizinische Produkte)
COP	Kryptogene organisierende Pneumonie
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease (chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
CYP	Cytochrom P450
CYP1A2 / 2C9 / 2C19 / 2D6 / 2E1	CYP- Isoenzyme
DDD	Defined Daily Dose (definierte Tagesdosis)
Dg	Diagnose
DGP	Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.
DIP	Desquantitative interstitielle Pneumonie
DLCO	Diffusion capacity (Diffusionsvermögen des Kohlenmonoxids)
DNVF	Deutsches Netzwerk Versorgungsforschung e.V.
DS	Dosierungsschemata
EG	Europäische Gemeinschaft
EPAR	European Public Assessment Report (öffentlicher Europäischer Beurteilungsbericht)

EU	Europäische Union
ETS	European Respiratory Society / Europäische respiratorische Gesellschaft
FVC	Forced Vital Capacity (Forcierte Vitalkapazität)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule, Torr
Hb	Hämoglobin
HR-CT	High Resolution (Hochauflösende) Computertomographie
ICD	International Code of Diseases (Internationale Klassifikation der Krankheiten)
IIP	Idiopathische Interstitielle Pneumonien
ILD	Interstitial Lung Diseases (Interstitielle Lungenerkrankungen)
ILL	Interstitielle Lungenerkrankung
IPF	Idiopathische Pulmonale Fibrose, Idiopathische Lungenfibrose
ISHLT	International Society for Heart & Lung Transplantation (Internationale Gesellschaft für Herz- und Lungentransplantation)
IU	International Unit (internationale Einheit)
JRS	Japanese Respiratory Society /Japanische Gesellschaft für Lungenerkrankungen
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
kPa	Kilopascal
LIP	Lymphoide interstitielle Pneumonie
LTOT	Long Term Oxygen Treatment (Langzeit-Sauerstoffbehandlung)
Max	Maximal
mg	Milligramm
Min	Minimal
mTor	mammalian Target of Rapamycin (Ziel des Rapamycins im Säugetier)
n	Anzahl
NAC	N-Acetylcystein
NSARs	nicht-steroidale Antirheumatika
NSIP	Nicht-spezifische interstitielle Pneumonie
o.g.	oben genannt
paO ₂	arterielle Sauerstoffpartialdruck

RCT	Randomised controlled clinical (doubleblind) Trials (randomisiert kontrollierte klinische Doppelblind-Studien)
RB-ILD	Respiratorische Bronchiolitis mit ILD
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
u.a.	unter anderen
UAW	Unerwünschte Arzneimittel Wirkung
UIP	Gewöhnliche Interstitielle Pneumonie
ULN	Upper Limit of Normal (über der Normalgrenze)
USA	United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika)
UV	Ultraviolett
VC	Vital Capacity (Vitalkapazität)
z.B.	Zum Beispiel

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 gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. 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- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

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. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. 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.

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 G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

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 das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Bei Esbriet[®] handelt es sich um das erste und einzige zugelassene Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff zur Behandlung des seltenen Leidens ‚Idiopathische Lungenfibrose‘ nach Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlament. (Europäisches Parlament 2000)
Als zweckmäßige Vergleichstherapie ist kein einzelnes pharmakologisches Therapieregime bestimmbar. Nicht medikamentöse Behandlungsoptionen stehen ebenfalls nicht zur Verfügung. Ein Vergleich kann daher nur gegenüber einer Nichtbehandlung dieser Erkrankung und deren Folgen durchgeführt werden.

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. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Es hat kein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zur zweckmäßigen Vergleichstherapie stattgefunden.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Herausforderung: Zweckmäßige Vergleichstherapie bei Orphan Drugs

Die in §5(7) AM-NutzenV ("Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324)") aufgeführten Kriterien zur Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens und dessen therapeutische Bedeutung gehen von einer Bewertung gegenüber einer bestehenden zweckmäßigen Vergleichstherapie aus. (Bundesministerium für Gesundheit 2010) Bei Esbriet[®] handelt es sich jedoch um das erste und einzige zugelassene Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff zur Behandlung eines seltenen Leidens nach Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments. (Europäisches Parlament 2000) Nach Hess „lässt sich (eine zweckmäßige Vergleichstherapie) jedoch nicht in jedem Fall festlegen, wenn es sich um das erste und einzige Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff zur Behandlung einer Krankheit handelt. Ein Vergleich kann dann nur gegenüber einer Nichtbehandlung dieser Erkrankung und deren Folgen durchgeführt werden“. (Hess 2011) Dies begründet die unten

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung
stehende Vorgehensweise bei der Analyse zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie zu Pirfenidon (Esbriet®):

1. Handsuche der Substanzen, die in Deutschland zur Behandlung der idiopathischen pulmonalen Fibrose zugelassen sind.
2. Systematische Evidenzsuche für die zugelassenen Behandlungsmöglichkeiten.
3. Analyse der „Nicht medikamentösen Behandlungsoptionen“ als zweckmäßige Vergleichstherapie.

ad 1: Zugelassene Substanzen

Ein Abgleich mit den aktuellen Behandlungsempfehlungen der deutschen Fachgesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (www.pneumologie.de) (Stand: 16.06.2011); Andreas et al. 2008; Andreas 2008; Baur et al. 2008; Baur et al. 2011a; Baur et al. 2011b; Buhl et al. 2011; Bundesärztekammer (BÄK) et al. 2009; Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP) 2009; Goeckenjan et al. 2010a; Goeckenjan and et al. 2010b; Gonsior et al. 2002; Höffken et al. 2009; Kardos et al. 2004; Kardos et al. 2010; Lorenz et al. 2003; Magnussen et al. 2001; Magnussen et al. 2008; Olschewski et al. 2006; Schaberg et al. 2001; Schönhofer et al. 2008; Vogelmeier et al. 2007) sowie der darin aufgeführten internationalen Leitlinie ATS/ERS 2002 ergaben zusammen mit der gerade neu erschienenen internationalen Leitlinie der ATS/ERS et al. 2011 drei Leitlinien mit Behandlungsempfehlungen zur IPF:

- **Diagnostik und Therapie von erwachsenen Patienten mit akutem und chronischem Husten**

Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin. (Kardos et al. 2004; Kardos et al. 2010)

- **International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias (Internationale multidisziplinäre Konsensus-Klassifikation der idiopathischen interstitiellen Pneumonie)**

Gemeinsame Leitlinie der American Thoracic Society und der European Respiratory Society International. (ATS/ERS 2002)

- **An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management**

Gemeinsame evidenzbasierte Leitlinie der American Thoracic Society, der European Respiratory Society International, der Japanese Respiratory Society und der Latin American Respiratory Society. (ATS/ERS et al. 2011)

Alle weiteren vorhandenen deutschen pneumologischen Leitlinien können nicht angewendet werden, da sie keine Empfehlungen für die Behandlung der IPF enthielten.

Es gibt demnach in Deutschland zur IPF keine spezifische, eigene Leitlinie. Die Diagnose IPF wird aufgeführt in einer von der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie erstellten AWMF-Leitlinie „Diagnostik und Therapie von erwachsenen Patienten mit akutem und chronischen Husten“ von Kardos et al.. Unter Kapitel 6.9 „Diffuse Lungenparenchymerkrankungen – Systemerkrankungen mit Lungenparenchyembeteiligung“ wird dort bezüglich der Klassifikation, Diagnostik und Therapie dieser Erkrankungsgruppe auf das ATS/ERS Konsensus Dokument von 2002 verwiesen. Zitat aus dem Leitlinien-Text: „Grundsätzlich können alle diffusen Lungenparenchymerkrankungen (die idiopathischen interstitiellen Pneumonien, (...)) Husten verursachen. (...). Eine scheinbar ‚normale‘ Thoraxaufnahme und unauffällige Befunde in der Spirometrie schließen eine im HR-CT bereits nachweisbare Lungenparenchymveränderung nicht aus. Typische diskontinuierliche Geräusche (‚Fibrorasseln‘) können ein Frühzeichen sein. In den meisten Fällen erfolgt eine weitere Abklärung durch Bronchoskopie, histologische Untersuchungen und BAL.“ Eine weitergehende Spezifizierung in deutschen Leitlinien hat bisher nicht stattgefunden. (Kardos et al. 2004, Kardos et al. 2010)

Im inzwischen veralteten Konsensus-Statement der ATS/ERS von 2001 wird der Einsatz von Kortikoiden kombiniert mit in Deutschland nicht für die Behandlung der IPF zugelassenen immunsuppressiven oder zytotoxischen Substanzen für ausgewählte, immunkompetente IPF-Patienten vorgeschlagen. (ATS/ERS 2002) Dagegen wird in der neuen ATS/ERS/JRS/ALAT-Leitlinie eine nachdrückliche Empfehlung (‚strong recommendation against‘) gegen den Einsatz von Kortikoiden ausgesprochen, sowohl in Monotherapie als auch in Kombination mit immunmodulatorisch wirkenden Substanzen sowie in Kombination mit einer Reihe weiterer Substanzen. (ATS/ERS et al. 2011)

Weiterer Ausgangspunkt der Handsuche war die Analyse aller Substanzen, die in zwei Cochrane Reviews aus dem Jahr 2010 systematisch untersucht wurden. (Richeldi et al. 2010; Spagnolo et al. 2010) Ziel dieser Reviews war die Untersuchung

- a. der Wirksamkeit von nicht-steroidalen Medikamenten in der Behandlung von Erwachsenen mit idiopathischer pulmonaler Fibrose, und

- b. der Wirksamkeit der Kortikosteroide in der Behandlung von Erwachsenen mit familiärer und sporadischer IPF zu bestimmen.

In einem letzten Schritt wurde im Studienregister clinicaltrials.gov nach Substanzen gesucht, die als mögliche Behandlung für die IPF in Frage kommen. Am 30.06.2011 wurde die Suchbegriffe , Idiopathic Pulmonary Fibrosis‘ eingegeben und 101 Studien gefunden. Die Ergebnisse werden in

Tabelle 3-8 dargestellt. Es sind insgesamt 42 Studien beendet worden, davon liegen bei zwei Studien (gesponsert von Intermune) Ergebnisse vor. (clinicaltrials.gov 2011a)

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Folgende Substanzen wurden durch die Leitlinien-Recherche und die Nennung in den Cochrane Reviews bzw. bei clinicaltrials.gov identifiziert:

Tabelle 3-1: Identifizierte Substanzen, die bisher ohne ausreichenden Evidenznachweis zur Behandlung der IPF verwendet wurden

Substanz	Erwähnung in Quelle
1. Acetylcystein (N-Acetylcystein)	Cochrane-Review, Spagnolo P et al., 2010
2. Ambrisentan	Cochrane-Review, Spagnolo P et al., 2010
3. Azathioprin	Cochrane-Review, Spagnolo P et al., 2010
4. Bosentan	Cochrane-Review, Spagnolo P et al., 2010
5. Colchicin	Cochrane-Review, Spagnolo P et al., 2010
6. Cyclophosphamid	Cochrane-Review, Spagnolo P et al., 2010
7. Etanercept	Cochrane-Review, Spagnolo P et al., 2010
8. Ilomedin	http://www.clinicaltrials.gov
9. Imatinib	Cochrane-Review, Spagnolo P et al., 2010
10. Interferon Gamma	Cochrane-Review, Spagnolo P et al., 2010
11. Prednisolon	Leitlinie ATS/ERS 2011
12. Trepostinil	http://www.clinicaltrials.gov
13. Warfarin	Cochrane-Review, Spagnolo P et al., 2010

Diese Substanzen wurden anschließend per Handsuche anhand der jeweiligen aktuellen Fachinformationen auf ihre zugelassenen Anwendungsgebiete untersucht, ob sie zur Behandlung der ‚idiopathischen Lungenfibrose‘ zugelassen sind. Nachfolgend wird das zugelassene Anwendungsgebiet laut Fachinformation für Prednisolon aufgeführt, welches allgemein den Bereich interstitielle Lungenerkrankungen aufführt.

Tabelle 3-2: Substanzen mit Anwendungsgebiet für IPF

Wirkstoff, Erstanmelder/ Hersteller, Markenname	Zugelassenes Anwendungsgebiet
<p>Prednisolon (Nr.12 Tabelle 3-1)</p> <p><u>Erstanmelder:</u> (Merck KgaA)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Decortin® H 1mg Tabletten • Decortin® H 5mg Tabletten • Decortin® H 10mg Tabletten • Decortin® H 20mg Tabletten • Decortin® H 50mg Tabletten <p>(Merck 2010)</p>	<p>Decortin H 1 mg/5mg/10mg/20mg/50mg Tabletten sind angezeigt zur Behandlung von Erkrankungen, die einer systemischen Therapie mit Glucocorticoiden bedürfen. Hierzu gehören je nach Erscheinungsform und Schweregrad: (Dosierungsschemata (DS: a bis d))</p> <p>Decortin H wird angewendet bei Erwachsenen, Kindern aller Altersgruppen und Jugendlichen.</p> <p><u>Substitutionstherapie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nebennierenrinden-Insuffizienz jeglicher Genese (z.B. M. Addison, adrenogenitales Syndrom, Adrenalektomie, ACTH-Mangel) jenseits des Wachstumsalters (Mittel der ersten Wahl sind Hydrocortison und Cortison). • Stresszustände nach langfristiger Corticoidtherapie. <p><u>Rheumatologie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktive Phasen von Systemvaskulitiden: <ul style="list-style-type: none"> ○ Panarteriitis nodosa (DS:a, b, bei positiver Hepatitis-B-Serologie Behandlungsdauer auf zwei Wochen begrenzt). ○ Riesenzellarteriitis, Polymyalgia rheumatica (DS: c). ○ Arteriitis temporalis (DS: a, bei akutem Visusverlust initial hochdosierte intravenöse Stoßtherapie mit Glucocorticoiden und Dauertherapie unter Kontrolle der BSG). ○ Wegener-Granulomatose: Induktionstherapie (DS a-b) in Kombination mit Methotrexat (leichtere Verlaufsformen ohne Nierenbeteiligung) oder nach dem Fauci-Schema (schwere Verlaufsformen mit Nieren und/oder Lungenbeteiligung),

Wirkstoff, Erstanmelder/ Hersteller, Markenname	Zugelassenes Anwendungsgebiet
	<p>Remissionserhaltung: (DS d, ausschleichend) in Kombination mit Immunsuppressiva,</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Churg-Strauss-Syndrom: Initialtherapie (DS a-b), bei Organmanifestationen und schweren Verläufen in Kombination mit Immunsuppressiva, Remissionserhaltung (DS d). ● Aktive Phasen von rheumatischen Systemerkrankungen (DS: a, b): <ul style="list-style-type: none"> ○ systemischer Lupus erythematoses, ○ Polymyositis/Polychondritis chronica atrophicans, ○ Mischkollagenosen. ● Aktive rheumatoide Arthritis (DS:a bis d) mit schweren progredienten Verlaufsformen, z. B. destruierend verlaufende Formen (DS:a) und/oder extraartikuläre Manifestationen (DS:b). ● Andere entzündlich-rheumatische Arthritiden, sofern die Schwere des Krankheitsbildes es erfordert und nicht-steroidale Antirheumatika (NSARs) nicht angewandt werden können: <ul style="list-style-type: none"> ○ Spondarthritiden (Spondylitis ankylosans mit Beteiligung peripherer Gelenke (DS:b,c), Arthritis psoriatica (DS:c,d), enteropathische Arthropathie mit hoher Entzündungsaktivität (DS:a). ○ Reaktive Arthritiden (DS:c). ○ Arthritis bei Sarkoidose (DS:b initial). ● Karditis bei rheumatischem Fieber, bei schweren Fällen über 2 – 3 Monate (DS: a). ● Juvenile idiopathische Arthritis mit schwerer systemischer Verlaufsform (Still-Syndrom) oder mit lokal nicht beeinflussbarer Iridozyklitis (DS: a). <p><u>Pneumonologie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Asthma bronchiale (DS: c bis a), gleichzeitig empfiehlt sich die Verabreichung von Bronchodilatoren. ● akute Exacerbation einer COPD (DS: b), empfohlene

Wirkstoff, Erstanmelder/ Hersteller, Markenname	Zugelassenes Anwendungsgebiet
	<p>Therapiedauer bis zu 10 Tage.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interstitielle Lungenerkrankungen wie akute Alveolitis (DS: b), Lungenfibrose (DS: b), Bronchiolitis obliterans organisierende Pneumonie (BOOP) (DS: b ausschleichend), ggf. in Kombination mit Immunsuppressiva, chronische eosinophile Pneumonie (DS: b ausschleichend), zur Langzeittherapie chronischer Formen der Sarkoidose in den Stadien II und III (bei Atemnot, Husten und Verschlechterung der Lungenfunktionswerte) (DS: b). • Prophylaxe des Atemnotsyndroms bei Frühgeborenen (DS: b, zweimalig). <p><u>Erkrankungen der oberen Luftwege:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • schwere Verlaufsformen von Pollinosis und Rhinitis allergica, nach Versagen intranasal verabreichter Glucocorticoide (DS: c). <p>akute Kehlkopf- und Luftröhrenstenosen: Quincke-Ödem, obstruktive Laryngitis subglottica (Pseudo-Krupp) (DS: b bis a).</p> <p><u>Dermatologie:</u></p> <p>Erkrankungen der Haut und Schleimhäute, die aufgrund ihres Schweregrades und/oder Ausdehnung bzw. Systembeteiligung nicht oder nicht ausreichend mit topischen Glucocorticoiden behandelt werden können. Dazu gehören:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Allergische, pseudoallergische und infektaergische Erkrankungen: z.B. akute Urtikaria, anaphylaktoide Reaktionen, Arzneimittelexantheme, Erythema exsudativum multiforme, toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom), Pustulosis acuta generalisata, Erythema nodosum, akute febrile neutrophile Dermatose (Sweet-Syndrom), allergisches Kontaktekzem (DS: b bis a). • Ekzemerkrankungen: z.B. atopisches Ekzem, Kontaktekzeme, mikrobielles (nummuläres) Ekzem (DS: b bis a).

Wirkstoff, Erstanmelder/ Hersteller, Markenname	Zugelassenes Anwendungsgebiet
	<ul style="list-style-type: none"> • Granulomatöse Erkrankungen: z.B. Sarkoidose, Cheilitis granulomatosa (monosymptomatisches Melkersson-Rosenthal-Syndrom) (DS: b bis a). • Bullöse Dermatosen: z.B. Pemphigus vulgaris, bullöses Pemphigoid, benignes Schleimhautpemphigoid, IgA-lineare Dermatose (DS: b bis a). • Vaskulitiden: z.B. Vasculitis allergica, Polyarteriitis nodosa (DS: b bis a). • Autoimmunerkrankungen: z. B. Dermatomyositis, systemische Sklerodermie (indurative Phase), chronisch discoider und subakut cutaner Lupus erythematoses (DS: b bis a). • Schwangerschaftsdermatosen: z.B. Herpes gestationis, Impetigo herpetiformis (DS:d bis a). • Erythemat-squamöse Dermatosen: z.B. Psoriasis pustulosa, Pityriasis rubra pilaris, Parapsoriasis-Gruppe (DS: c bis a). • Erythrodermien, auch bei Sézary-Syndrom (DS: c bis a). • Andere Erkrankungen: z.B. Jarisch-Herxheimer- Reaktion bei Penicillinbehandlung der Lues, schnell und verdrängend wachsendes kavernoöses Hämangiom, Morbus Behçet, Pyoderma gangraenosum, Eosinophile Fasciitis, Lichen ruber exanthematicus, Epidermolysis bullosa hereditaria (DS: c bis a). <p><u>Hämatologie/Onkologie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Autoimmunhämolytische Anämie (DS: c bis a), Idiopathische Thrombozytopenische Purpura (Morbus Werlhof) (DS: a), akute intermittierende Thrombozytopenie (DS a). • Akute lymphoblastische Leukämie, Morbus Hodgkin, Non-Hodgkin-Lymphome, chronische lymphatische Leukämie, Morbus Waldenström, multiples Myelom (DS: e).

Wirkstoff, Erstanmelder/ Hersteller, Markenname	Zugelassenes Anwendungsgebiet
	<ul style="list-style-type: none"> • Hyperkalzämie bei malignen Grunderkrankungen (DS: c bis a). • Prophylaxe und Therapie von Zytostatika- induziertem Erbrechen (DS: b bis a), Anwendung im Rahmen antiemetischer Schemata. • Palliativtherapie maligner Erkrankungen. Hinweis: Prednisolon kann zur Symptomlinderung, z. B. bei Inappetenz, Anorexie und allgemeiner Schwäche bei fortgeschrittenen malignen Erkrankungen nach Ausschöpfung spezifischer Therapiemöglichkeiten angewendet werden. Einzelheiten sind der aktuellen Fachliteratur zu entnehmen. <p><u>Neurologie (DS: a):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Myasthenia gravis (Mittel der 1. Wahl ist Azathioprin). • chronisches Guillain-Barré-Syndrom. • Tolosa-Hunt-Syndrom. • Polyneuropathie bei monoklonaler Gammopathie. • Multiple Sklerose (zum oralen Ausschleichen nach hochdosierter parenteraler Glucocorticoidgabe im Rahmen eines akuten Schubes). <p><u>Infektologie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Toxische Zustände im Rahmen schwerer Infektionskrankheiten (in Verbindung mit Antibiotika/Chemotherapie), z. B. tuberkulöse Meningitis (DS: b), schwere Verlaufsform einer Lungentuberkulose (DS: b). <p><u>Augenkrankheiten (DS: b bis a):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei Systemerkrankungen mit Augenbeteiligung und bei immunologischen Prozessen in der Orbita und im Auge: Optikusneuropathie (z.B. Riesenzellarteriitis, anteriore ischämische Optikusneuropathie (AION), traumatische Optikusneuropathie), Morbus Behçet, Sarkoidose, endokrine Orbitopathie, Pseudotumor der Orbita, Transplantatabstoßung und bei bestimmten Uveitiden wie Harada-Erkrankung und sympathischer Ophthalmie.

Wirkstoff, Erstanmelder/ Hersteller, Markenname	Zugelassenes Anwendungsgebiet
	<ul style="list-style-type: none"> • Bei folgenden Erkrankungen ist die systemische Gabe nur nach erfolgloser lokaler Behandlung indiziert: Skleritis, Episkleritis, Keratitiden, chronische Zyklitis, Uveitis, allergische Konjunktivitis, Alkaliverätzungen, in Verbindung mit antimikrobieller Therapie bei autoimmunologischer oder Syphilis-assoziiertes interstitieller Keratitis, bei stromaler Herpes simplex- Keratitis nur bei intaktem Hornhautepithel und regelmäßiger augenärztlicher Kontrolle. <p><u>Gastroenterologie/Hepatologie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Colitis ulcerosa (DS: b bis c). • Morbus Crohn (DS: b). • Autoimmunhepatitis (DS: b). • Ösophagusverätzung (DS: a). <p><u>Nephrologie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Minimal change Glomerulonephritis (DS: a). • Extrakapillär-proliferative Glomerulonephritis (rapid progressive Glomerulonephritis) (DS: hochdosierte Stoßtherapie, in der Regel in Kombination mit Zytostatika), bei Goodpasture-Syndrom Abbau und Beendigung der Behandlung, bei allen anderen Formen langfristige Fortführung der Therapie (DS: d). • idiopathische retroperitoneale Fibrose (DS: b).

Die anderen in Tabelle 3-1 genannten Wirkstoffe mussten als ‚zweckmäßige Vergleichstherapie von vornherein ausgeschlossen werden, weil keine Zulassung zur Behandlung einer ‘Idiopathischen pulmonalen Fibrose‘ (IPF) festgestellt werden konnte. Bei einigen Substanzen ist die Entstehung einer interstitiellen Lungenfibrose sogar als Nebenwirkung aufgeführt.

Eine ausführliche Tabelle mit einer Aufstellung der oben genannten Wirkstoffe und des jeweils vollständig notierten zugelassenen Anwendungsgebiets laut Fachinformation ist dem Modul 5 beigelegt. (Intermune 2011a)

Eine Recherche auf clinicaltrials.gov am 30.06.2011 mit den Suchbegriffen ‚Prednisolon‘ und ‚Idiopathic Pulmonary Fibrosis‘ ergab, dass aktuell keine klinischen Studien für Prednisolon für die Behandlung von Patienten mit IPF durchgeführt werden und auch nur eine abgeschlossene Studie ohne verfügbare Ergebnisse vorliegt. (clinicaltrials.gov 2011c) Eine Zulassung auf Basis dieser gelisteten Studien ist derzeit nicht absehbar. Zudem liegen keine Informationen zu eingereichten Zulassungsanträgen vor.

Als Ergebnis dieses ersten Schrittes ist festzuhalten, dass in Deutschland keine Substanz zur Therapie speziell für die IPF zugelassen ist, dass aber Prednisolon zur Behandlung der interstitiellen Lungenerkrankungen eine Zulassung hat.

ad 2: Systematische Evidenzsuche zu zugelassenen Behandlungsmöglichkeiten**a) Kortikosteroide als Monotherapie**

Die Wirksamkeit der Kortikosteroide (unter anderem das o.g. Prednisolon) in der Behandlung von Erwachsenen mit familiärer und sporadischer IPF sind in dem 2010 veröffentlichten Cochrane Review von Richeldi et al. ‚Corticosteroids for idiopathic pulmonary fibrosis‘ untersucht worden. Darin wurden 17 Publikationen als möglicherweise tauglich für eine vertiefende Meta-Analyse ausgewählt. In dem weiteren Verlauf der Arbeit stellte sich jedoch heraus, dass keine RCTs oder CCTs zu der Studienfrage identifiziert werden konnten, weshalb auch keine Daten für die Meta-Analyse zur Verfügung standen. Alle Studien wurden wegen einer inadäquaten Methodik von der weiteren Betrachtung ausgeschlossen. Die Autoren fassen mit der Schlussfolgerung zusammen: Zum gegenwärtigen Zeitpunkt gibt es keine Evidenz für einen Effekt der Behandlung mit Kortikosteroiden bei Patienten mit IPF („At present, there is no evidence for an effect of corticosteroid treatment in patients with IPF.“) Und übersetzt in die ‚Plain language summary‘ führt der Cochrane Review weiter aus: Derzeit gibt es keine Evidenz dafür, den alleinigen Einsatz von Kortikosteroiden in dem Management von IPF zu empfehlen („Currently there is no evidence to support the routine use of corticosteroids alone in the management of idiopathic pulmonary fibrosis.“). (Richeldi et al. 2010) Die aktuelle Guideline der ATS 2011 spricht sich daher nachdrücklich gegen den Einsatz der Kortikosteroid-Monotherapie aus. (ATS/ERS et al. 2011) Kortikosteroide können zudem viele verschiedene Nebenwirkungen verursachen wie z.B. Depression, Hypertension, ‚Cushing Syndrom‘, Hyperglykämie, Katarakt, Glaukom, Osteoporose, gefäßlose Nekrose, das Magen- und Zwölffingerdarmgeschwür, Myopathie, Anfälligkeit für Infektionen. (Flaherty et al. 2001; Johnson et al. 1989)

Daher können Kortikosteroide als Monotherapie der IPF aufgrund fehlender Evidenz für einen Nutzen als ‚zweckmäßige Vergleichstherapie‘ ausgeschlossen werden.

b) Kortikosteroide als Kombinationstherapie

Über den Einsatz von Kortikosteroiden gemeinsam mit Azathioprin und N-Acetylcystein liegen Studienergebnisse der IFIGENIA-Studie vor. (Behr et al. 2009) Diese Ergebnisse finden teilweise Berücksichtigung in den Empfehlungen der Deutschen Pneumologischen Gesellschaft zur Behandlung der IPF, vor allem bei noch nicht weit fortgeschrittenem fibrotischen Umbau des Lungenparenchyms. (Behr and Costabel 2010)

Der therapeutische Nutzen innerhalb einer Kombinationstherapie zur Behandlung der IPF ist nicht belegt, und Patienten sollten laut aktueller Empfehlungen nicht mit einer Kombinationstherapie mit Kortikosteroiden und z.B. Immunsuppressiva behandelt werden. (Richeldi et al. 2010, ATS/ERS et al. 2011) Aufgrund fehlender Zulassungen von NAC und Azathioprin zur Behandlung von interstitiellen Lungenerkrankungen oder speziell der IPF können diese Wirksubstanzen als zweckmäßige Vergleichstherapie in einer Kombinationstherapie mit Kortikosteroiden nicht herangezogen werden.

Kortikosteroide in Kombinationstherapie sind aufgrund fehlender Zulassung der untersuchten Kombinationspartner und fehlender Evidenz als ‚zweckmäßige Vergleichstherapie‘ auszuschließen.

Wegen der Erwähnung der laufenden Studie im Studienregister clinicaltrials.gov 2011 und in einem Übersichtsartikel (Behr et al. 2009) wird nachfolgend auf die Substanzen Acetylcystein und Azathioprin explizit eingegangen, obwohl sie keine Zulassung für die IPF haben.

c) NAC

N-Acetylcystein ist zur Behandlung interstitieller Lungenerkrankungen nicht zugelassen. (Pierre Fabre 2010) Derzeit werden keine randomisierten Zulassungsstudien mit NAC in der Indikation „Interstitielle Lungenerkrankungen“ durchgeführt.

Eine Überprüfung auf clinicaltrials.gov (Zugriff am 30.06.2011) findet zudem unter der Liste von 2 laufenden bzw. fertiggestellten klinischen Studien mit der Substanz NAC in der Indikation IPF. (clinicaltrials.gov 2011b) Eine der beiden Studien ist die noch laufende Studie des amerikanischen ‚Sponsors‘ National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00650091), die zweite wurde in der IFIGENIA Studie der Firma Zambon SpA, ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00639496, publiziert als (Demedts et al. 2005) und (Behr et al. 2009) in Kombination mit Kortikosteroiden und Azathioprin gegen die Zweifachkombination aus Kortikosteroiden und Azathioprin zur Behandlung der IPF verglichen. Von den 184 laut ClinicalTrials.gov eingeschlossenen Patienten werden in der Publikation die Ergebnisse von 155 Patienten berichtet. Die Verschlechterung der VC nach 12 Monaten konnte in der Dreierkombination mit NAC an 139 Patienten dargestellt zwar verlangsamt werden, verpasste jedoch aufgrund des Konfidenzintervalls 0,00 bis 0,26 knapp das Niveau der statistischen Signifikanz.

In der Bewertung der IFIGENIA Studienergebnisse im Cochrane Review von 2010 wird zusammenfassend für eine positive Beeinflussung des Erkrankungsverlaufs der IPF durch NAC ungenügende Evidenz konstatiert. (Spagnolo et al. 2010) Auch äussert sich Hunninghake (2005) in der Publikation des NEJM kritisch zur Methodologie und den Ergebnissen der Studie, die gleichlautend im Arzneimittelbrief wiedergegeben werden. (Hunninghake 2005, Arzneimittelbrief 2006)

Weiter kann angemerkt werden, dass dem Hersteller Zambon Group S.p.A, Italien, für die mögliche Anwendung von N-Acetylcystein zur Behandlung der idiopathischen pulmonären Fibrose am 26.01.2005 von dem ‚Committee for Orphan Medicinal Products‘ COMP zwar eine Orphan Drug Anerkennung ausgesprochen wurde (EU/3/04/259), diese aber im März 2009 auf Antrag des Herstellers wieder zurückgezogen wurde (EMA Doc.Ref.: EMEA/COMP/199698/2004 Rev.1). (EMA 2009)

Insofern wird auch seitens des Herstellers offensichtlich keine Marktzulassung mehr angestrebt.

Zusammenfassend bedeutet dies, dass Acetylcystein derzeit aufgrund fehlender Zulassung und fehlender Evidenz als ‚Zweckmäßige Vergleichstherapie‘ sowohl in Mono- als auch in Kombinationstherapie in Deutschland ausgeschlossen werden muss.

d) Azathioprin

Azathioprin ist zur Behandlung interstitieller Lungenerkrankungen nicht zugelassen. (Aspen 2009) Die einzige im Cochrane Review (Spagnolo et al. 2010) erwähnte Studie von (Raghu et al. 1991), in der eine Therapie mit Azathioprin plus Prednisolon vs. Prednisolon allein bei insgesamt 27 Patienten mit IPF geprüft wurde, wurden kein statistisch signifikanter Überlebensvorteil und keine signifikanten Unterschiede in den FVC für die Kombinationstherapie mit Azathioprin gefunden. Nach einer post-hoc Altersadjustierung gibt es Überlebensvorteile bei 6 von 14 Patienten im Azathioprin-Arm versus 10/13 im Prednisolon-Monotherapie-Arm. Azathioprin kann zudem Leukopenie und gastrointestinale Nebenwirkungen, eine erhöhte Anfälligkeit für Infektionen, ein erhöhtes Risiko von bösartigen Tumoren und Lebervergiftungen verursachen. (Raghu et al. 1991; Winterbauer et al. 1978)

Auch Azathioprin muss aufgrund einer fehlenden Zulassung in Deutschland sowie wegen ungenügender Daten aus klinischen Studien als ‚zweckmäßige Vergleichstherapie‘ sowohl in Mono- als auch in Kombinationstherapie ausgeschlossen werden.

Als Ergebnis der systematischen Evidenzsuche für zugelassene medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten konnte kein einziges pharmakologisches Therapieregime als ‚zweckmäßige Vergleichstherapie‘ identifiziert werden.

ad 3.: Analyse der „Nicht medikamentösen Behandlungsoptionen“ als zweckmäßige Vergleichstherapie

Da in den ersten beiden Analyseschritten keine medikamentöse zweckmäßige Vergleichstherapie identifiziert werden konnte, wird in einem dritten Schritt überprüft, ob eine nichtmedikamentöse bzw. die „Nichtbehandlungsoption“ als zweckmäßige Vergleichstherapie hinzuzuziehen ist.

Als nicht medikamentöse Therapieoptionen werden die Lungentransplantation, die Langzeit-Sauerstoffbehandlung und die pulmonale Rehabilitation diskutiert.

Lungentransplantation

Die IPF stellt die häufigste und schwerwiegendste Form der interstitiellen Lungenerkrankungen und damit die zweithäufigste Indikation zur Lungentransplantation dar. (Grover et al. 2003; Trulock et al. 2006) Mangels bisher verfügbarer Therapiealternativen und unter Beachtung von spezifischen Selektionskriterien stellt die Lungentransplantation bei Patienten mit IPF im Endstadium die letzte, nichtmedikamentöse Therapieoption dar. Für diese Patienten sind die konservativen medikamentösen und nichtmedikamentösen Therapien ausgeschöpft und die zu erwartende Lebenserwartung ist ohne Transplantation auf weniger als zwei Jahre limitiert. (Schirmer et al. 2007) Nach ISHLT Guideline 2006 müssen folgende Kriterien erfüllt sein, damit die Indikation zur Lungentransplantation gestellt werden kann (Orens et al. 2006):

- Histologischer oder radiologischer Nachweis einer idiopathischen Lungenfibrose und zusätzlich Vorhandensein eines der folgenden Kriterien:
 - DLCO < 39% vom Vorhersagewert.
 - Abnahme der forcierten Vitalkapazität > 10% innerhalb eines Follow-up Intervalls von 6 Monaten.
 - Sauerstoffsättigungsabfall unter 88 % im 6-Minuten-Gehtest.
 - Wabenlungenzeichnung im High Resolution-CT.

Diese Kriterien des weit fortgeschrittenen Krankheitsverlaufs sind nicht deckungsgleich mit den Einschlusskriterien der Studienpopulation, die einen DLCO von $\geq 35\%$ vom Sollwert

haben mussten. Patienten, die die Kriterien für eine Lungentransplantation erfüllen, sind damit weitgehend außerhalb des Zulassungsbereichs von Pirfenidon.

Die Langzeitergebnisse nach Lungentransplantation haben sich zwar in den letzten 20 Jahren verbessert, sind jedoch noch immer schlechter als bei anderen Transplantationsverfahren. Die 5-Jahres-Überlebensrate nach Lungentransplantation bei Patienten mit IPF wird auf 50%-56% geschätzt. (Keating et al. 2009; Mason et al. 2007) Insbesondere die chronische Organdysfunktion (das Bronchiolitis-obliterans-Syndrom, BOS) und Infektionen, an denen die meisten Empfänger sterben, stellen hier noch immer ein großes Problem dar. (Gottlieb 2010)

Für eine Lungentransplantation beträgt die durchschnittliche Wartezeit 46 Monate, also fast 4 Jahre. Unter den Patienten, die auf eine Lungentransplantation warten, weisen Patienten mit IPF die höchste Todesrate in den diagnostischen Gruppen auf. Mehr als 30 % der Patienten mit IPF, die auf einer Warteliste eingetragen sind, sterben bevor sie überhaupt ein Organ erhalten haben. (De Vries et al. 2001)

Ferner wird davon ausgegangen, dass auch nach einer Transplantation das ‚Outcome‘ bei Patienten mit IPF schlechter ist als bei Patienten mit anderen Indikationen für eine Transplantation. (Mason et al. 2007; Orens et al. 2006) Begründungen hierfür fehlen bisher. Auch aufgrund der geringen verfügbaren Evidenz empfiehlt die aktualisierte Leitlinie der American Thoracic Society eine Lungentransplantation nur für „geeignete Patienten“, d. h. für Patienten, die oben genannte Kriterien erfüllen. (ATS/ERS et al. 2011)

2009 wurden allein in Deutschland 247 Lungentransplantationen durchgeführt. (Statistisches Bundesamt 2010) Laut des Transplantations-Register der ISHLT handelte es sich bei 25,6% aller der in 2009 durchgeführten Lungentransplantationen um Transplantationen bei Patienten mit der Diagnose IPF. (ISHLT 2011)

Lungentransplantate stehen nur in begrenzter Menge zur Verfügung und verursachen hohe Kosten. Die Kosten für eine Transplantation liegen in Deutschland bei ca. 65.000 Euro. (MHH and AOK 2007) Hinzu kommen außerdem die Kosten für die Nachbehandlung (Medikation und Untersuchungen). Im Vergleich mit anderen soliden Organtransplantationen ist nach einer Lungentransplantation zur Prävention von Abstoßungsreaktionen eine differenzierte immunsuppressive Therapie notwendig. Das immunsuppressive Regime setzt sich in der Regel aus einer Dreifachkombination bestehend aus einem Calcineurininhibitor

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

(Ciclosporin A, Tacrolimus), einem Zellzyklusinhibitor (Mycophenolat Mofetil, Enteric-coated Mycophenolat-Natrium) und Corticosteroiden zusammen. (Schirmer et al. 2007) Seit einiger Zeit finden auch sogenannte mTor-Inhibitoren (Sirolimus, Everolimus) Einsatz.

Daten aus Deutschland zu den Kosten der Nachbehandlung mit diesen immunsupprimierenden Medikamenten bei lungentransplantierten Patienten liegen nicht systematisch vor. Es finden sich aber Untersuchungen aus Deutschland, die die Kosten von Immunsuppressiva bei Nierentransplantation untersucht haben. So ergeben sich z. B. über einen Zeitraum von zehn Jahren durchschnittliche Gesamtkosten pro Patient von 100.758 € 108.300 € 120.316 € und 183.802 € jeweils für die medikamentöse Behandlung mit Sirolimus, Ciclosporin, Everolimus, und Tacrolimus. (Jurgensen et al. 2010) Ähnliche Daten sind auch für die Kosten der Behandlung nach Lungentransplantation zu erwarten.

Die Lungentransplantation als zweckmäßige Vergleichstherapie ist ungeeignet, da die Lungentransplantation ein schwereres Krankheitsstadium voraussetzt, die sich nicht mit der Indikationsstellung von Pirfenidon deckt. Zudem sind Lungentransplantate nur für einen Bruchteil der Patienten verfügbar. Zudem ist die Evidenzlage hinsichtlich einer Empfehlung zum richtigen Transplantationszeitpunkt schwach, und Auswertungen basieren ausschließlich auf retrospektiven Studien.

Langzeitsauerstofftherapie

Als nichtmedikamentöse Behandlungsoption der IPF ist zuletzt noch die Langzeitsauerstofftherapie zu diskutieren. Sie stellt mehr eine palliative Begleitbehandlung für Patienten mit IPF dar, als eine den Krankheitsprogress aufhaltende Therapieoption.

Bei der Langzeitsauerstofftherapie bekommen die Patienten über eine Nasenbrille, unter Umständen auch über eine Nasen- oder eine oronasale Sonde, Sauerstoff zugeführt. (Kohler et al. 1993; Tausendpfund and Petro 1996) Die Anwendungszeit der Sauerstofftherapie über den Tag sollte möglichst lang sein: anzustreben sind 24 h, mindestens jedoch 16 h pro Tag. Als Sauerstoffquellen stehen für den häuslichen und mobilen Gebrauch Sauerstoffkonzentratoren, Flüssig-Sauerstoff-Systeme und Sauerstoffdruckflaschen zur Verfügung. Die nationalen und internationalen Empfehlungen zum Einsatz einer Langzeitsauerstofftherapie variieren. (ATS 1995; BTS 1997; CTS 1992; Matthys and Wurtemberger 1993; Siafakas et al. 1995; Wettengel et al. 1995) Eine behandlungsbedürftige chronische Hypoxämie und damit Indikation zur Langzeitsauerstofftherapie liegt gemäß der Leitlinie zur

Langzeitsauerstofftherapie der ‚Deutschen Gesellschaft für Pneumologie‘ dann vor, wenn der arterielle Sauerstoffpartialdruck (paO₂) unter Ruhebedingungen während einer stabilen Krankheitsphase (von ca. 4 Wochen) mehrfach (mindestens dreimal) ≤ 55 mmHg (7,3kPa) beträgt. (Magnussen et al. 2008)

Für Lungengerüsterkrankungen, zu denen die IPF zählt, konnte gezeigt werden, dass die Gabe von Sauerstoff unter Belastung, die körperliche Leistungsfähigkeit der Betroffenen steigert und zu einer Abnahme der Atemnot unter Belastung führt. (Bye et al. 1982; Harris-Eze et al. 1994; Harris-Eze et al. 1996; Leach et al. 1992) Zum Einfluss einer Langzeitsauerstofftherapie auf Morbidität und Mortalität bei Lungengerüsterkrankungen, speziell bei der IPF, fehlen bis heute allerdings randomisierte und kontrollierte Studien. Eine retrograde amerikanische Untersuchung konnte keinen Überlebensvorteil zeigen. (Douglas et al. 2000) Der Evidenzgrad der hierzu bisher vorliegenden Daten wird von den Autoren der deutschen Leitlinie zur Langzeitsauerstofftherapie lediglich als Grad C bewertet, von den Autoren der ATS/ERS/JRS/ALAT als ‚very low-quality‘. (ATS/ERS et al. 2011; Magnussen et al. 2001) Trotzdem ist die aktuelle Empfehlung, dass auch Patienten mit den Lungengerüsterkrankungen eine Langzeitsauerstofftherapie erhalten sollten, da bekannt ist, dass neben der Art der Grunderkrankung der paO₂ ein entscheidender Prognosefaktor für das Überleben der Patienten darstellt. (Strom and Boe 1991) Zudem liegt bei der Intermune-Studie PIPF-006 der Anteil der Patienten mit Sauerstoffgebrauch zum Zeitpunkt des Studienstarts bereits bei 28,1% (Pirfenidongruppe) bzw. 28,3% (Placebo) (Tabelle 14.1-6 des Studienberichts). (Intermune 2009a) In der Studie PIPF-004 mit mehr europäischen Patienten, wo der Einsatz der Sauerstoff-Therapie insgesamt zurückhaltender erfolgt, liegt der Anteil der Patienten mit Sauerstoffgebrauch zum Zeitpunkt des Studienstarts bei 16,7% (Pirfenidon 2403mg/d Gruppe) bzw. 14,4% (Placebo) (Tabelle 14.1-6 des Studienberichts). (Intermune 2009b)

Die im Dezember 2010 aktualisierten Leitlinien der American Thoracic Society empfehlen die Langzeitsauerstofftherapie für den Fall einer gleichzeitigen klinisch signifikanten Hypoxämie trotz der Abwesenheit von Daten zur Lebensverlängerung. Die klare Empfehlung basiert laut Autoren auf der physiologischen Rationale, dass man Patienten aus ethischen Überlegungen heraus eine Sauerstofftherapie bei klinisch manifester Sauerstoffnot schwerlich vermeiden könne, und auf Basis einer Extrapolation von COPD-Daten. (ATS/ERS et al. 2011) In den Studien von Intermune gab es eine deutliche Differenz zwischen den in amerikanischen Studienzentren eingeschlossenen Patienten, von denen zwischen 20,2% und

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

32,4% eine Sauerstoffzusatztherapie bekamen, und den Studienteilnehmern außerhalb der USA, die zwischen 0 und 5% eine Sauerstoffbegleittherapie bei Studienbeginn hatten. (Intermune 2010)

Tabelle 3-3 Weitere Baseline-Charakteristika der Studienpopulationen von PIPF-004 und PIPF-006 (Intermune 2010)

	PIPF-004		PIPF-006		PIPF-004/PIPF-006	
	Pirfenidon 2403mg/Tag (N = 174)	Placebo (N = 174)	Pirfenidon 2403 mg/Tag (N = 171)	Placebo (N = 173)	Pirfenidon 2403 mg/Tag (N = 345)	Placebo (N = 347)
zusätzlichen Sauerstoff, n (%)						
Yes	29 (16,7%)	25 (14,4%)	48 (28,1%)	49 (28,3%)	77 (22,3%)	74 (21,3%)
No	145 (83,3%)	149 (85,6%)	123 (71,9%)	124 (71,7%)	268 (77,7%)	273 (78,8%)

Die Langzeitsauerstofftherapie ist als ‚zweckmäßige Vergleichstherapie‘ ungeeignet, da es sich hierbei um eine kaum evidenzbasierte Begleittherapie handelt, die zwar kurzfristig die körperliche Leistungsfähigkeit von Patienten mit Hypoxämie steigern kann, deren Einfluss auf Morbidität und Mortalität bei Lungengerüsterkrankungen wie der IPF laut den neuen Guidelines bisher nicht ausreichend geklärt ist.

Pulmonale Rehabilitation

Die neuen ATS Leitlinien empfehlen eine pneumologische Rehabilitationsmaßnahme trotz einer ‚low quality evidence‘. (ATS/ERS et al. 2011) Ausgehend von zwei randomisierten Studien wurde eine Verbesserung der Gehstrecke und der Lebensqualität während eines 10-wöchigen Programmes festgestellt (295), wobei die Effekte nicht über eine Zeit von mehr als 6 Monaten erhalten werden konnten. (Holland et al. 2008) Der Langzeit-Nutzen ist nach Ansicht der Autoren der ATS Guidelines unklar. Es sprachen sich gleichwohl 19 Mitglieder für eine Empfehlung aus, 3 dagegen, bei 9 Enthaltungen. Insgesamt wurde gefordert, dass die Programme für die spezifischen Bedürfnisse dieser Patienten besser angepasst werden müssen. Sie sind zwar für eine Mehrheit der Patienten empfehlenswert, aber für eine Minderheit möglicherweise nicht indiziert. (ATS/ERS et al. 2011)

Ein flächendeckendes Angebot in Deutschland besteht derzeit nicht, da insgesamt in 2009 nur 159 medizinische Rehabilitationsmaßnahmen für die Diagnose J84.1 (‚Sonstige interstitielle Lungenkrankheiten mit Fibrose‘) durchgeführt wurden, was bei ca. 13.600 insgesamt erkrankten Bundesbürgern ca. 0,7% Bedarfsdeckung entspricht. (Deutsche Rentenversicherung 2009)

Die pulmonale Rehabilitation ist als zweckmäßige Vergleichstherapie auszuschließen, da sie derzeit nur über eine begrenzte Evidenz verfügt und positive Kurzeitergebnisse nicht über 6 Monate aufrechterhalten werden können. Auch wird sie derzeit in Deutschland nicht flächendeckend angeboten, und ist somit für die große Mehrzahl der Patienten nicht verfügbar.

Fazit

Die ausführliche Recherche, Evidenzsuche und Analyse führt zu dem Ergebnis, dass zum aktuellen Zeitpunkt für Pirfenidon zur Behandlung der leichten bis mittelschweren idiopathischen pulmonalen Fibrose keine zweckmäßige Vergleichstherapie identifiziert werden kann. Das Ausmaß des Zusatznutzens kann daher nur im Vergleich zur Nichtbehandlung bewertet werden (siehe Modul 4 / Kapitel 4.4.4.). Die weiteren Bewertungen erfolgen somit ohne Ausführungen zu einer zweckmäßigen Vergleichstherapie.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Bibliografische Literaturrecherche

Die systematische Literaturrecherche nach relevanten systematischen Übersichten wurde am 05.06.2011 wie folgt durchgeführt:

Tabelle 3-4: Bibliografische Literaturrecherche – Cochrane Central

Datenbankname	Cochrane Central (CCTR93)
Suchoberfläche	DIMDI
Datum der Suche	05.06.2010
Zeitsegment	01.03.2010 – 05.06.2011
Suchfilter	Klinische Studien nach Spagnolo et al. 2010 – Non-steroid agents in idiopathic pulmonary fibrosis

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	CCTR93	645086
2	CT D LUNG DISEASES, INTERSTITIAL OR CT D INTERSTITIAL LUNG DISEASE#	297
3	PULMONARY, ? FIBROS?.	570
4	INTERSTITIAL, ? PNEUMONIA?.	78
5	ALVEOLITI?	91
6	INTERSTITIAL, ? LUNG DISEASE#.	151
7	2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6	977
8	CT D AZATHIOPRINE	1206
9	CT D COLCHICINE	166
10	CT D CYCLOPHOSPHAMIDE	4453
11	CT D CYCLOSPORINE	2493
12	CT D RECEPTORS, CYTOKINE	1325
13	CT D METHOTREXATE	2941
14	CT D PENICILLAMINE	228
15	AZATHIOPRIN? OR COLCHICIN? OR CYCLOPHOSPHAMID? OR CYCLOSPORIN? OR CYTOKIN? OR INTERFERON? OR METHOTREXAT? OR PENICILLAMIN?	24222
16	8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15	25320
17	7 AND 16	182
18	17 AND PY=2010 TO 2011	5
19	check duplicates: unique in s=18	5

Die Sichtung ergab:

Nicht in Indikation IPF	4
kein RCT	1
Keine Vollpublikation / nur Abstract verfügbar	0
Enthalten in Literaturverzeichnis	0

Tabelle 3-5: Bibliografische Literaturrecherche – Medline / Pubmed

Datenbankname	Medline/Pubmed (ME05)
Suchoberfläche	DIMDI
Datum der Suche	05.06.2010
Zeitsegment	01.03.2010 – 05.06.2011
Suchfilter	Klinische Studien nach Spagnolo et al. 2010 – Non-steroid agents in idiopathic pulmonary fibrosis

#	Suchbegriffe	Ergebnis
20	ME05	4803072
21	CT D LUNG DISEASES, INTERSTITIAL OR CT D INTERSTITIAL LUNG DISEASE#	7367
22	CT D PULMONARY FIBROSIS	2521
23	PULMONARY, ? FIBROS?.	5025
24	INTERSTITIAL, ? PNEUMONIA?.	1615
25	ALVEOLITI?	691
26	INTERSTITIAL, ? LUNG DISEASE#.	2932
27	21 OR 22 OR 23 OR 24 OR 25 OR 26	12599
28	CT D AZATHIOPRINE	1738
29	CT D COLCHICINE	1257
30	CT D CYCLOPHOSPHAMIDE	7225
31	CT D CYCLOSPORINE	5805
32	CT D CYTOKINES	150936
33	CT D INTERFERON?	31842
34	CT D METHOTREXATE	5133
35	CT D PENICILLAMINE	642
36	AZATHIOPRIN? OR COLCHICIN? OR CYCLOPHOSPHAMID? OR CYCLOSPORIN? OR CYTOKIN? OR INTERFERON? OR METHOTREXAT? OR PENICILLAMIN?	151479
37	28 OR 29 OR 30 OR 31 OR 32 OR 33 OR 34 OR 35 OR 36	221690
38	27 AND 37	2350
39	38 AND RD=01.03.2010 TO 05.06.2011	546
40	39 AND DT=CLINICAL TRIAL#	19
41	check duplicates: unique in s=40;state=update	14
42	39 AND STA=ALERT	92
43	42 AND (RANDOM? OR PLACEBO# OR CONTROLLED)	6
44	check duplicates: unique in s=43;state=update	6
45	42 AND (TRIAL OR STUDY)/TI	5
46	check duplicates: unique in s=45;state=update	3
47	42 AND (TRIAL# OR STUDY)/AB	42
48	check duplicates: unique in s=47;state=update	35
49	39 AND (RANDOM? OR PLACEBO? OR CONTROLLED)/AB	36
50	39 AND (RANDOM? OR PLACEBO? OR CONTROLLED)/TI	5
51	49 OR 50	36
52	check duplicates: unique in s=51;state=update	21

Die Sichtung ergab:

Nicht in Indikation IPF	10
kein RCT	9
Keine Vollpublikation / nur Abstract verfügbar	0
Enthalten in Literaturverzeichnis	2

Tabelle 3-6: Bibliografische Literaturrecherche – Embase

Datenbankname	Embase (EM05)
Suchoberfläche	DIMDI
Datum der Suche	05.06.2010
Zeitsegment	01.03.2010 – 05.06.2011
Suchfilter	Klinische Studien nach Spagnolo et al. 2010 – Non-steroid agents in idiopathic pulmonary fibrosis

#	Suchbegriffe	Ergebnis
53	EM05	5334984
54	CT D INTERSTITIAL LUNG DISEASE#	11147
55	CT D PULMONARY FIBROSIS	10061
56	PULMONARY, ? FIBROS?.	4824
57	INTERSTITIAL, ? PNEUMONIA?.	3516
58	ALVEOLITI?	3285
59	INTERSTITIAL, ? LUNG DISEASE#.	3723
60	54 OR 55 OR 56 OR 57 OR 58 OR 59	19607
61	CT D AZATHIOPRINE OR CT D AZATHIOPRINE DERIVATIVE#	20083
62	CT D COLCHICINE OR CT D COLCHICINE DERIVATIVE#	4884
63	CT D CYCLOPHOSPHAMIDE OR CT D CYCLOPHOSPHAMIDE DERIVATIVE#	43925
64	CT D CYCLOSPORINE	19598
65	CT D CYTOKINE#	303438
66	CT D METHOTREXATE OR CT D METHOTREXATE DERIVATIVE#	36081
67	CT D PENICILLAMINE OR CT D PENICILLAMINE DERIVATIVE#	2397
68	CT D INTERFERON?	121184
69	AZATHIOPRIN? OR COLCHICIN? OR CYCLOPHOSPHAMID? OR CYCLOSPORIN? OR CYTOKIN? OR INTERFERON? OR METHOTREXAT? OR PENICILLAMIN?	269470
70	61 OR 62 OR 63 OR 64 OR 65 OR 66 OR 67 OR 68 OR 69	414362
71	60 AND 70	7160
72	71 AND RD=01.03.2010 TO 05.06.2011	1690
73	72 NOT SU=MEDLINE	1576
74	73 AND (RANDOMI? OR PLACEBO? OR CONTROLLED)/TI	9
75	73 AND (RANDOMI? OR PLACEBO? OR CONTROLLED)/AB	89
76	73 AND (STUDY OR TRIAL)/TI	55
77	(61 OR 62 OR 63 OR 64 OR 65 OR 66 OR 67 OR 68)/CLINICAL TRIAL#	19007
78	73 AND 77	173
79	74 OR 75 OR 76 OR 78	262
80	79 AND (RANDOMI? OR PLACEBO? OR CONTROLLED)	185
81	80 NOT CT=REVIEW	97
82	81 NOT CT=NEWS	97

#	Suchbegriffe	Ergebnis
83	82 NOT CT=EDITORIAL#	95
84	check duplicates: unique in s=83;state=update	78

Die Sichtung ergab:

Nicht in Indikation IPF	57
kein RCT	18
Keine Vollpublikation / nur Abstract verfügbar	1
Enthalten in Literaturverzeichnis	2

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Tabelle 3-7: Bibliografische Literaturrecherche – Cochrane Central, Medline/Pubmed, Embase, Biosis

Datenbankname	Cochrane Central (CCTR93) Medline/Pubmed (ME05) Embase (EM05) (Biosis BA00)
Suchoberfläche	DIMDI
Datum der Suche	05.06.2010
Zeitsegment	01.03.2010 – 05.06.2011
Suchfilter	Klinische Studien nach Spagnolo et al. 2010 – Non-steroid agents in idiopathic pulmonary fibrosis

#	Suchbegriffe	Ergebnis
85	CCTR93; ME05; EM05; BA00	17829834
86	CT D INTERSTITIAL LUNG DISEASE# OR CT D PULMONARY FIBROSIS	31181
87	PULMONARY, ? FIBROS?.	15891
88	ALVEOLITI?	5076
89	INTERSTITIAL, ? LUNG DISEASE#.	8585
90	INTERSTITIAL, ? PNEUMONIA?.	6821
91	86 OR 87 OR 88 OR 89 OR 90	41583
92	CT D PIRFENIDON?	628
93	PIRFENIDON?	781
94	92 OR 93	781
95	91 AND 94	362
96	95 AND RD=01.03.2010 TO 05.06.2011	99
97	96 AND PY=2010 TO 2011	88
98	97 NOT SU=MEDLINE	86
99	98 AND (RANDOMIZ? OR PLACEBO? OR CONTROLLED)	38
100	98 AND (STUDY OR TRIAL)/TI	4
101	99 OR 100	40
102	check duplicates: unique in s=101;state=update	25
103	102 NOT (CT=REVIEW OR DT=REVIEW OR REVIEW?/TI)	12
104	103 NOT CT=ANIMAL#	12
105	95 AND BASE=CCTR93 AND PY=2010 TO 2011	6
106	check duplicates: unique in s=105;state=update	5

Die Sichtung ergab:

Nicht in Indikation IPF	0
kein RCT	0
Keine Vollpublikation / nur Abstract verfügbar	4
Enthalten in Literaturverzeichnis	1

Suche in Studienregistern

Tabelle 3-8: Studienregister – Suche Idiopathic Pulmonary Fibrosis

Studienregister clinicaltrials.gov
Internetadresse http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche 30.06.2011
Suchstrategie Idiopathic Pulmonary Fibrosis
Treffer 98

Studie	Wirkstoff	Phase	beendet	nicht beendet		Ergebnisse verfügbar	Kommentar
				aktiv	nicht aktiv		
1	Thalidomide	III	x			nein	
2	AB0024	I		x		nein	
3	Bosentan	III		x		nein	
4	Azathioprine and Prednisone	PM	x			nein	
5	Procedure: 68Ga-DOTA-NOC	IV		x		nein	
6	Pirfenidone	III	x			ja	Ergebnisse aufgenommen (PIPF-004)
7	Minocycline	III		x		nein	
8	Standard pulmonary rehabilitation program			x		nein	
9	inhaled carbon monoxide / Oxygen	II		x		nein	
10	QAx576	II	x			nein	
11	Macitentan	II			x	nein	
12	FG-3019	I	x			nein	
13	Ambrisentan or placebo	III	x			nein	
14	Macitentan (ACT-064992) / Placebo	II		x		nein	
15	Bosentan / Placebo	II / III		x		nein	
16	Biochemical Markers			x		nein	
17	CC-930 / Placebo	II	x			nein	

Studie	Wirkstoff	Phase	beendet	nicht beendet		Ergebnisse verfügbar	Kommentar
				aktiv	nicht aktiv		
18	Slidenafil	IV	x			nein	
19	Imatinib Mesylate (Gleevec)	II / III	x			nein	
20	Pirfenidone / Placebo	III	x			ja	Ergebnisse aufgenommen (PIPF-006)
21	Pirfenidone / Placebo	III		x		nein	PIPF-016
22	Slidenafil	II / III		x		nein	
23	Pulmonary rehabilitation		x			nein	
24				x		nein	
25	zileuton / azathioprine / prednisone	II		x		nein	
26	FG-3019	II		x		nein	
27	AB0024 (GS-6624) / Placebo	II		x		nein	
28				x		nein	
29	Octreotide	I / II	x			nein	
30				x		nein	
31	Pirfenidone			x		nein	
32	GC1008	I	x			nein	
33	Thalidomide	II	x			nein	
34	Herpesvirus			x		nein	
35	Sildenafil	III	x			nein	
36	BIBF 1120	II		x		nein	
37	Tetrathiomolybdate	I / II	x			nein	
38	Bosentan	IV		x		nein	
39	Etanercept	II	x			nein	
40	Iloprost	II	x			nein	
41	Sildenafil	II	x			nein	
42	Bosentan	III		x		nein	
43	N-Acetylcysteine / Placebo	III	x			nein	
44	CNTO 888	II		x		nein	
45	Warfarin / Placebo	III		x		nein	
46	Treprostinil	II	x			nein	

Studie	Wirkstoff	Phase	beendet	nicht beendet		Ergebnisse verfügbar	Kommentar
				aktiv	nicht aktiv		
47	IW001	I		x		nein	
48	Interferon-gamma 1b	III	x			nein	
49	PRM-151 / Placebo	I		x		nein	
50	Pirfenidone	III		x		nein	
51	Interferon gamma-1b	III	x			nein	
52	STX-100	II			x	nein	
53	Losartan Potassium			x		nein	
54				x		nein	
55				x		nein	
56	Aerosol interferon-gamma	I		x		nein	
57	Ambrisentan or Sugar pill	III	x			nein	
58	Interferon-gamma 1b	II	x			nein	
59	Interferon-gamma 1b	II	x			nein	
60	Sildenafil	IV			x	nein	
61	Interferon-alpha lozenges	II		x		nein	
62	QAX576	II		x		nein	
63			x			nein	
64	BIBF 1120	II	x			nein	
65	BIBF 1120 / Placebo	II	x			nein	
66	BIBF 1120 / Placebo	III		x		nein	
67	BIBF 1120 / Placebo	III		x		nein	
68	N-Acetylcysteine / Placebo	III		x		nein	
69				x		nein	
70				x		nein	
71				x		nein	
72				x		nein	
73				x		nein	
74	Interferon gamma -1b	III	x			nein	
75	Pomalidomide	II			x	nein	
76				x		nein	
77	Nitrix oxide	II		x		nein	
78				x		nein	
79	Bosentan	IV			x	nein	
80				x		nein	
81			x			nein	

Studie	Wirkstoff	Phase	beendet	nicht beendet		Ergebnisse verfügbar	Kommentar
				aktiv	nicht aktiv		
82			x			nein	
83					x	nein	
84	Interferon gamma-1b	III	x			nein	
85	Treprostinil	III		x		nein	
86	Sildenafil	II	x			nein	
87	Aerosol Interferon-gamma	I / II	x			nein	
88	EZ-2053 / Placebo	III	x			nein	
89			x			nein	
90	Pulmonary Rehabilitation			x		nein	
91	Cmbined Plasma Exchange (PEX), Rituximab, and Coricosteroids	I / II		x		nein	
92			x			nein	
93	Iloprost inhalation	II / III			x	nein	
94	Prednisone / Cyclophosphamide / Dapsone	II	x			nein	
95	Mycophenolate mofetil	III		x		nein	
96				x		nein	
97				x		nein	
98			x			nein	
99	NX1011	II	x			nein	
100	Imatinib mysylate	I / II	x			nein	
101	Pulmonary rehabilitation programme	I		x		nein	

Tabelle 3-9: Studienregister – Suche Prednisolon Idiopathic Pulmonary Fibrosis

Studienregister clinicaltrials.gov
Internetadresse http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche 30.06.2011
Suchstrategie Prednisolon Idiopathic Pulmonary Fibrosis
Treffer 1

Studie	Wirkstoff	Phase	beendet	nicht beendet		Ergebnisse verfügbar	Kommentar
				aktiv	nicht aktiv		
1	Prednisone	II	x			nein	

Tabelle 3-10: Studienregister – Suche N-Axetylcysteine IPF

Studienregister clinicaltrials.gov
Internetadresse http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche 30.06.2011
Suchstrategie N-Acetylcysteine IPF
Treffer 2

Studie	Wirkstoff	Phase	beendet	nicht beendet		Ergebnisse verfügbar	Kommentar
				aktiv	nicht aktiv		
1	Prednisone + Azathioprine + N-acetylcysteine / N-acetylcysteine / Placebo	III		x		nein	
2	N-Acetylcysteine / Placebo	III	x			nein	IFIGENIA, Publikation integriert

Handrecherche

- Die Leitlinien wurden auf den Internetseiten der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie e. V bzw. der ATS/ERS gezielt gesucht.
- Weiterhin wurden zu den in den Studien erwähnten Wirkstoffen die entsprechenden Fachinformationen per Handsuche identifiziert und auf ihre Zulassung für die IPF hin untersucht.
- In den Leitlinien referenzierte Publikationen wurden herangezogen, soweit sie einen Bezug zur IPF aufwiesen.
- Der Artikel von Hess (2011) war bekannt.
- Gesetzestexte wurden gezielt nachgeschlagen (www.juris.de).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 und 3.1.2 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

Andreas, S. Tabakentwöhnung bei COPD. Patienteninformation. 2008.

Ref ID: 04

Ref Type: Generic

Andreas, S., Batra, A., Berh, J., Berck, H., Chenot, J.F., Gillissen, A., Hering, T., Herth, F., Meierjürgen, R., Mühlig, S., Nowak, D., Pfeifer, M., Raupach, T., Schultz, K., Sitter, H., & Worth, H. 2008. Tabakentwöhnung bei COPD. *Pneumologie*, 62, 255-272

Ref ID: 05

Arzneimittelbrief 2006. Acetylcystein bei idiopathischer Lungenfibrose? Die IFIGENIA-Studie. *Arzneimittelbrief*, 40, (13a)

Ref ID: 77

Aspen. Fachinfo Imurek. 2009.

Ref ID: 39

Ref Type: Generic

ATS 1995. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med*, 152, (5 Pt 2) S77-121 available from: PM:7582322

Ref ID: 56

ATS/ERS 2002. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med*, 165, (2) 277-304 available from: PM:11790668

Ref ID: 23

ATS/ERS, Raghu, G., Collard, H.R., Egan, J.J., Martinez, F.J., Behr, J., Brown, K.K., Colby, T.V., Cordier, J.F., Flaherty, K.R., Lasky, J.A., Lynch, D.A., Ryu, J.H., Swigris, J.J., Wells, A.U., Ancochea, J., Bouros, D., Carvalho, C., Costabel, U., Ebina, M., Hansell, D.M., Johkoh, T., Kim, D.S., King, T.E., Jr., Kondoh, Y., Myers, J., Muller, N.L., Nicholson, A.G., Richeldi, L., Selman, M., Dudden, R.F., Griss, B.S., Protzko, S.L., & Schunemann, H.J. 2011. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med*, 183, (6) 788-824 available from: PM:21471066

Ref ID: 24

Baur, X., Clasen, M., Fisseler-Eckhoff, A., Heger, M., Hering, K.G., Hofmann-Preiss, K., Köhler, D., Kranig, A., Kraus, T., Letzel, S., Neumann, V., Tannapfel, A., Schneider, J., Stiller, H., Teschler, H., Voshaar, T., & Weber, A. 2011a. Diagnostik und Begutachtung asbestbedingter Berufskrankheiten Interdisziplinäre S2-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin. *Pneumologie*, Online-Publikation,

Ref ID: 06

Baur, X., Heger, M., Köhler, D., Kranig, A., Letzel, S., Schultze-Werninghaus, G., Tannapfel, A., Teschler, H., & Voshaar, T. 2008. Diagnostik und Begutachtung der Berufskrankheit Nr. 4101. *Pneumologie*, 62, 659-684

Ref ID: 07

Baur, X., Heutelbeck, A., Kujath, P., & Stahlkopf, H. 2011b. Prävention arbeitsbedingter obstruktiver Atemwegserkrankungen - Interdisziplinäre S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin. *Pneumologie*, 65, 263-282

Ref ID: 08

Behr, J. & Costabel, U. 2010. Interstitielle Lungenerkrankungen – historische Entwicklung, Status quo und Ausblick. *Pneumologie*, 64, (9) 573-576 available from: PM:20827641

Ref ID: 33

Behr, J., Demedts, M., Buhl, R., Costabel, U., Dekhuijzen, R.P., Jansen, H.M., MacNee, W., Thomeer, M., Wallaert, B., Laurent, F., Nicholson, A.G., Verbeken, E.K., Verschakelen, J., Flower, C.D., Petruzzelli, S., De, V.P., van den Bosch, J.M., Rodriguez-Becerra, E., Lankhorst, I., Sardina, M., & Boissard, G. 2009. Lung function in idiopathic pulmonary fibrosis--extended analyses of the IFIGENIA trial. *Respir Res*, 10, 101 available from: PM:19860915

Ref ID: 34

BTS 1997. BTS guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease. The COPD Guidelines Group of the Standards of Care Committee of the BTS. *Thorax*, 52 Suppl 5, S1-28 available from: PM:9474238

Ref ID: 57

Buhl, R., berdel, D., Criée, C.P., Gillissen, A., Kardos, P., Kroegel, C., Leupold, W., Lindemann, H., Magnussen, H., Nowak, D., Pfeiffer-Kascha, D., Rabe, K., Rolke, M., Schultze-Werninghaus, G., Sitter, H., Ukena, D., Vogelmeier, C., Welte, T., Wettengel, R., & Worth, H. 2011. Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma. *Pneumologie*, 60, 139-183

Ref ID: 09

Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), & Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2009. Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma. <http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/asthma>, 2. Auflage, 1-265

Ref ID: 71

Bundesministerium für Gesundheit 2010. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V - AM-NutzenV (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung) vom 28. Dezember 2010. *Bundesgesetzblatt*, Jahrgang 2010, (Teil 1 Nr. 68) 2324

Ref ID: 02

Bye, P.T., Anderson, S.D., Woolcock, A.J., Young, I.H., & Alison, J.A. 1982. Bicycle endurance performance of patients with interstitial lung disease breathing air and oxygen. *Am Rev Respir Dis*, 126, (6) 1005-1012 available from: PM:7181219

Ref ID: 62

clinicaltrials.gov. Klinische Studien 'Idiopathic Pulmonary Fibrosis'. <http://clinicaltrials.gov> . 9-6-2011a.

Ref ID: 27

Ref Type: Online Source

clinicaltrials.gov. Klinische Studien 'N-Acetylcysteine IPF'. <http://clinicaltrials.gov> . 9-6-2011b.

Ref ID: 30

Ref Type: Online Source

clinicaltrials.gov. Klinische Studien 'Prednisolon Idiopathic Pulmonary Fibrosiss'. <http://clinicaltrials.gov> . 9-6-2011c.

Ref ID: 36

Ref Type: Online Source

CTS 1992. Guidelines for the assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease. Canadian Thoracic Society Workshop Group. CMAJ, 147, (4) 420-428 available from: PM:1498754

Ref ID: 58

De Vries, J., Kessels, B.L., & Drent, M. 2001. Quality of life of idiopathic pulmonary fibrosis patients. Eur Respir J, 17, (5) 954-961 available from: PM:11488332

Ref ID: 49

Demedts, M., Behr, J., Buhl, R., Costabel, U., Dekhuijzen, R., Jansen, H.M., MacNee, W., Thomeer, M., Wallaert, B., Laurent, F., Nicholson, A.G., Verbeken, E.K., Verschakelen, J., Flower, C.D., Capron, F., Petruzzelli, S., De, V.P., van den Bosch, J.M., Rodriguez-Becerra, E., Corvasce, G., Lankhorst, I., Sardina, M., & Montanari, M. 2005. High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. N.Engl.J Med, 353, (21) 2229-2242 available from: PM:16306520

Ref ID: 37

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.(DGP) 2009. Nichtinvasive und invasive Batmung als Therapie der chonischen respiratorischen Insuffizienz. http://www.pneumologie.de/fileadmin/pneumologie/downloads/Leitlinien/DGP_S2_LL_NIV_Home_final.pdf?cntmark 1-137

Ref ID: 10

Deutsche Rentenversicherung. Abgeschlossene Leistungen zur medizinischen Rehabilitation im Berichtsjahr 2009. 2009. Ref Type: Generic

Ref ID: 72

Douglas, W.W., Ryu, J.H., & Schroeder, D.R. 2000. Idiopathic pulmonary fibrosis: Impact of oxygen and colchicine, prednisone, or no therapy on survival. Am J Respir Crit Care Med, 161, (4 Pt 1) 1172-1178 available from: PM:10764308

Ref ID: 73

EMA. Public summary of positive opinion for orphan designation of acetylcysteine for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2009/10/WC500005602.pdf . 5-10-2009.

Ref ID: 38

Ref Type: Online Source

Europäisches Parlament. Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden . 2000.

Ref ID: 01

Ref Type: Generic

Flaherty, K.R., Toews, G.B., Lynch, J.P., III, Kazerooni, E.A., Gross, B.H., Strawderman, R.L., Hariharan, K., Flint, A., & Martinez, F.J. 2001. Steroids in idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective assessment of adverse reactions, response to therapy, and survival. *Am J Med*, 110, (4) 278-282 available from: PM:11239846

Ref ID: 31

Goeckenjan, G. et al. 2010a. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms; Interdisziplinäre S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Krebsgesellschaft. *Pneumologie*, Supplement 2, e1-e164

Ref ID: 11

Goeckenjan, G. et al. 2010b. Prevention, Diagnosis, Therapy, and Follow-up of Lung Cancer; Interdisciplinary Guideline of the German Respiratory Society and the German Cancer Society. *Pneumologie*, 65, 39-59

Ref ID: 12

Gonsior, E., Henzgen, M., Jörres, R.A., Koidl, R.F., Merget, R., Riffelmann, F.W., & Wallenstein, G. 2002. Leitlinie für die Durchführung bronchialer Provokationstests mit Allergen. *Pneumologie*, 56, 187-198

Ref ID: 13

Gottlieb, J. 2010. Chronische respiratorische Insuffizienz: Rolle der Lungentransplantation. *Pneumologie*, 64, (9) 604-608 available from: PM:20827647

Ref ID: 48

Grover, F.L., Barr, M.L., Edwards, L.B., Martinez, F.J., Pierson, R.N., III, Rosengard, B.R., & Murray, S. 2003. Thoracic transplantation. *Am J Transplant*, 3 Suppl 4, 91-102 available from: PM:12694053

Ref ID: 42

Harris-Eze, A.O., Sridhar, G., Clemens, R.E., Gallagher, C.G., & Marciniuk, D.D. 1994. Oxygen improves maximal exercise performance in interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 150, (6 Pt 1) 1616-1622 available from: PM:7952624

Ref ID: 63

Harris-Eze, A.O., Sridhar, G., Clemens, R.E., Zintel, T.A., Gallagher, C.G., & Marciniuk, D.D. 1996. Role of hypoxemia and pulmonary mechanics in exercise limitation in interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 154, (4 Pt 1) 994-1001 available from: PM:8887597

Ref ID: 64

Hess, R. 2011. Die Frühbewertung des Nutzens neu zugelassener Arzneimittel – Herausforderung für den GBA und das IQWiG. *G+G Wissenschaft*, 11. Jahrgang, (1) 8-14

Ref ID: 03

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Höffken, G., Lorenz, J., Kern, W., Welte, T., Bauer, T., Dalhoff, K., Dietrich, E., Ewig, S., Gastmeier, P., Grabein, B., Halle, E., Kolditz, M., Marre, R., & Sitter, H. 2009. Epidemiologie, Diagnostik, antimikrobielle Therapie und Management von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbenen unteren Atemwegsinfektionen sowie ambulant erworbener Pneumonie – Update 2009. *Pneumologie*, 63, e1-e68

Ref ID: 14

Holland, A.E., Hill, C.J., Conron, M., Munro, P., & McDonald, C.F. 2008. Short term improvement in exercise capacity and symptoms following exercise training in interstitial lung disease. *Thorax*, 63, (6) 549-554 available from: PM:18245143

Ref ID: 70

Hunninghake, G.W. 2005. Antioxidant therapy for idiopathic pulmonary fibrosis. *N.Engl.J Med*, 353, (21) 2285-2287 available from: PM:16306527

Ref ID: 76

Intermune. A Randomized, Double-Blind, Placebo- Controlled, Phase 3 Study of the Safety and Efficacy of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Clinical Study Report - PIPF-006. 30-9-2009a.

Ref ID: 67

Ref Type: Generic

Intermune. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3, Three-Arm Study of the Safety and Efficacy of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Clinical Study Report - PIPF-004. 26-6-2009b.

Ref ID: 68

Ref Type: Generic

Intermune. Summary of Clinical Efficacy. 1-145. 2010.

Ref ID: 69

Ref Type: Generic

Intermune. Liste der zugelassenen Indikationen von möglichen Vergleichsubstanzen (lt. Fachinformation). 2011a.

Ref ID: 29

Ref Type: Generic

ISHLT. ISHLT Transplant Registry Quarterly Reports for Lung in Europe. http://www.ishlt.org/registries/quarterlyDataReportResults.asp?organ=LU&rptType=tx_demo&continent=3 . 10-6-2011.

Ref ID: 51

Ref Type: Online Source

Johnson, M.A., Kwan, S., Snell, N.J., Nunn, A.J., Darbyshire, J.H., & Turner-Warwick, M. 1989. Randomised controlled trial comparing prednisolone alone with cyclophosphamide and low dose prednisolone in combination in cryptogenic fibrosing alveolitis. *Thorax*, 44, (4) 280-288 available from: PM:2669218

Ref ID: 32

Jurgensen, J.S., Arns, W., & Hass, B. 2010. Cost-effectiveness of immunosuppressive regimens in renal transplant recipients in Germany: a model approach. *Eur J Health Econ*, 11, (1) 15-25 available from: PM:19296139

Ref ID: 53

Kardos, P., Berck, H., Fuchs, K.-H., Gillissen, A., Klimek, L., Morr, H., Pfeiffer-Kascha, D., Schultze-Werminghaus, G., Sitter, H., Voshaar, T., & Worth, H. 2010. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin zur Diagnostik und Therapie von erwachsenen Patienten mit akutem und chronischem Husten. *Pneumologie*, 64, 336-373

Ref ID: 15

Kardos, P., Cegla, U., Gillissen, A., Kirsten, D., Mitfessel, H., Morr, H., Schultze-Werninghaus, G., Sitter, H., Vogelmeier, C., Voshaar, T., Worth, H., Eckardt, V., & Klimek, L. 2004. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit akutem und chronischem Husten. *Pneumologie*, 58, 570-602

Ref ID: 16

Keating, D., Levvey, B., Kotsimbos, T., Whitford, H., Westall, G., Williams, T., & Snell, G. 2009. Lung transplantation in pulmonary fibrosis: challenging early outcomes counterbalanced by surprisingly good outcomes beyond 15 years. *Transplant Proc.*, 41, (1) 289-291 available from: PM:19249537

Ref ID: 47

Kohler, D., Knoch, M., Sommerfeld, C., & Muller, H. 1993. A new oxygen applicator for simultaneous mouth and nose breathing. *Chest*, 103, (4) 1157-1160 available from: PM:8131457

Ref ID: 55

Leach, R.M., Davidson, A.C., Chinn, S., Twort, C.H., Cameron, I.R., & Bateman, N.T. 1992. Portable liquid oxygen and exercise ability in severe respiratory disability. *Thorax*, 47, (10) 781-789 available from: PM:1481177

Ref ID: 65

Lorenz, J., Bodmann, K.F., Bauer, T.T., Ewig, S., Trautmann, M., & Vogel, F. 2003. Nosokominale Pneumonie: Prävention, Diagnostik und Therapie. *Pneumologie*, 57, (9) 532-545 available from: PM:13680474

Ref ID: 75

Magnussen, H., Goeckenjan, G., Köhler, D., Matthys, H., Morr, H., Worth, H., & Wuthe, H. 2001. Leitlinie zur Langzeit-Sauerstofftherapie. *Pneumologie*, 55, 454-464

Ref ID: 17

Magnussen, H., Kirsten, A.M., Köhler, D., Morr, H., Sitter, H., & Worth, H. 2008. Leitlinien zur Langzeit-Sauerstofftherapie. *Pneumologie*, 62, 748-756

Ref ID: 18

Mason, D.P., Brizzio, M.E., Alster, J.M., McNeill, A.M., Murthy, S.C., Budev, M.M., Mehta, A.C., Minai, O.A., Pettersson, G.B., & Blackstone, E.H. 2007. Lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Thorac Surg*, 84, (4) 1121-1128 available from: PM:17888957

Ref ID: 46

Matthys, H. & Wurtemberger, G. 1993. Leitlinien zur Langzeit-Sauerstofftherapie, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie. *Pneumologie*, 47, (1) 2-4 available from: PM:8437974

Ref ID: 59

Merck 2010. Decortin H Tabletten. Fachinfo

Ref ID: 28

MHH & AOK. MHH und AOK engagieren sich für Lungentransplantierte. http://www.mh-hannover.de/46.html?&no_cache=1&tx_ttnews%5BpS%5D=1167606000&tx_ttnews%5BpL%5D=31535999&tx_ttnews%5Barc%5D=1&tx_ttnews%5Btt_news%5D=578&tx_ttnews%5BbackPid%5D=50&cHash=aa08310678. 5-6-2007.

Ref ID: 52

Ref Type: Online Source

Olschewski, H. & Arbeitsgemeinschaft Pulmonale Hypertonie 2006. Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der chronischen pulmonalen Hypertonie. *Pneumologie*, 60, 749-771

Ref ID: 19

Orens, J.B., Estenne, M., Arcasoy, S., Conte, J.V., Corris, P., Egan, J.J., Egan, T., Keshavjee, S., Knoop, C., Kotloff, R., Martinez, F.J., Nathan, S., Palmer, S., Patterson, A., Singer, L., Snell, G., Studer, S., Vachiery, J.L., & Glanville, A.R. 2006. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update--a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*, 25, (7) 745-755 available from: PM:16818116

Ref ID: 45

Pierre Fabre Pharma. Fachinfo Fluimucil. 2010.

Ref ID: 35

Ref Type: Generic

Raghu, G., Depaso, W.J., Cain, K., Hammar, S.P., Wetzel, C.E., Dreis, D.F., Hutchinson, J., Pardee, N.E., & Winterbauer, R.H. 1991. Azathioprine combined with prednisone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Am Rev Respir Dis*, 144, (2) 291-296 available from: PM:1859050

Ref ID: 40

Richeldi, L., Davies, H.R., Spagnolo, P., & Luppi, F. 2010. Corticosteroids for idiopathic pulmonary fibrosis. *Cochrane Library* 2010 (2)

Ref ID: 25

Schaberg, T., Forßbohm, M., Hauer, B., Kirsten, D., Kropp, R., Loddenkemper, R., Magdorf, K., Rieder, H., Sagebiell, D., & Urbanczik, R. 2001. DZK - Richtlinien zur medikamentösen Behandlung der Tuberkulose im Erwachsenen- und Kindesalter. *Pneumologie*, 55, 494-511

Ref ID: 20

Schirmer, J.M., Miyagi, N., Rao, V.P., Ricci, D., Federspiel, M.J., Kotin, R.M., Russell, S.J., & McGregor, C.G. 2007. Recombinant adeno-associated virus vector for gene transfer to the transplanted rat heart. *Transpl.Int*, 20, (6) 550-557 available from: PM:17403107

Ref ID: 44

Schönhofer, B., Kuhlen, R., Neumann, P., Westhoff, M., Berndt, C., & Sitter, H. 2008. Nichtinvasive Beatmung als Therapie der akuten respiratorischen Insuffizienz herausgegeben von der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.. *Pneumologie*, 62, 449-479

Ref ID: 21

Siafakas, N.M., Vermeire, P., Pride, N.B., Paoletti, P., Gibson, J., Howard, P., Yernault, J.C., Decramer, M., Higenbottam, T., Postma, D.S., & . 1995. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The European Respiratory Society Task Force. *Eur Respir J*, 8, (8) 1398-1420 available from: PM:7489808

Ref ID: 60

Spagnolo, P., Del Giovane, C., Luppi, F., Cerri, S., Balduzzi, S., Walters, E.H., D'Amico, R., & Richeldi, L. 2010. Non-steroid agents for idiopathic pulmonary fibrosis (Review). *Cochrane Library* 2010 (9)

Ref ID: 26

Statistisches Bundesamt 2010. Gesundheit - Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik (DRG-Statistik) Operationen und Prozeduren der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern - Ausführliche Darstellung -.

Ref ID: 50

Strom, K. & Boe, J. 1991. Quality assessment and predictors of survival in long-term domiciliary oxygen therapy. The Swedish Society of Chest Medicine. *Eur Respir J*, 4, (1) 50-58 available from: PM:2026239

Ref ID: 66

Tausendpfund, C. & Petro, W. 1996. Sauerstofflangzeittherapie: Welche Applikationsform ist empfehlenswert?. *Pneumologie*, 50, (3) 260-267 available from: PM:8919925

Ref ID: 54

Trulock, E.P., Edwards, L.B., Taylor, D.O., Boucek, M.M., Keck, B.M., & Hertz, M.I. 2006. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-third official adult lung and heart-lung transplantation report--2006. *J Heart Lung Transplant*, 25, (8) 880-892 available from: PM:16890108

Ref ID: 43

Vogelmeier, C., Buhl, R., Criée, C.P., Gillissen, A., Kardos, P., Köhler, D., Magnussen, H., Morr, H., Nowak, D., Pfeiffer-Kascha, D., Petro, W., Rabe, K., Schultz, K., Sitter, H., Teschler, H., Welte, T., Wettengel, R., & Worth, H. 2007. Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem 2007 (COPD). *Pneumologie*, 61, 1-40

Ref ID: 22

Wettengel, R., Bohning, W., Cegla, U., Crie, C., Fichter, J., Geisler, L., Fabel, H., Kohler, D., Konietzko, N., Lindemann, H., & . 1995. Empfehlungen der Deutschen Atemwegsliga zur Behandlung von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem. *Med Klin (Munich)*, 90, (1) 3-7 available from: PM:7885301

Ref ID: 61

Winterbauer, R.H., Hammar, S.P., Hallman, K.O., Hays, J.E., Pardee, N.E., Morgan, E.H., Allen, J.D., Moores, K.D., Bush, W., & Walker, J.H. 1978. Diffuse interstitial pneumonitis. Clinicopathologic correlations in 20 patients treated with prednisone/azathioprine. *Am J Med*, 65, (4) 661-672 available from: PM:707526

Ref ID: 41

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, zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. 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). Beschreiben Sie auch Ursachen und den natürlichen Verlauf der Erkrankung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Einordnung der IPF

Das zugelassene Anwendungsgebiet von Pirfenidon ist die leichte bis mittelschwere idiopathische interstitielle Lungenfibrose (IPF)

Die IPF gehört zu den interstitiellen Lungenerkrankungen (ILDs).

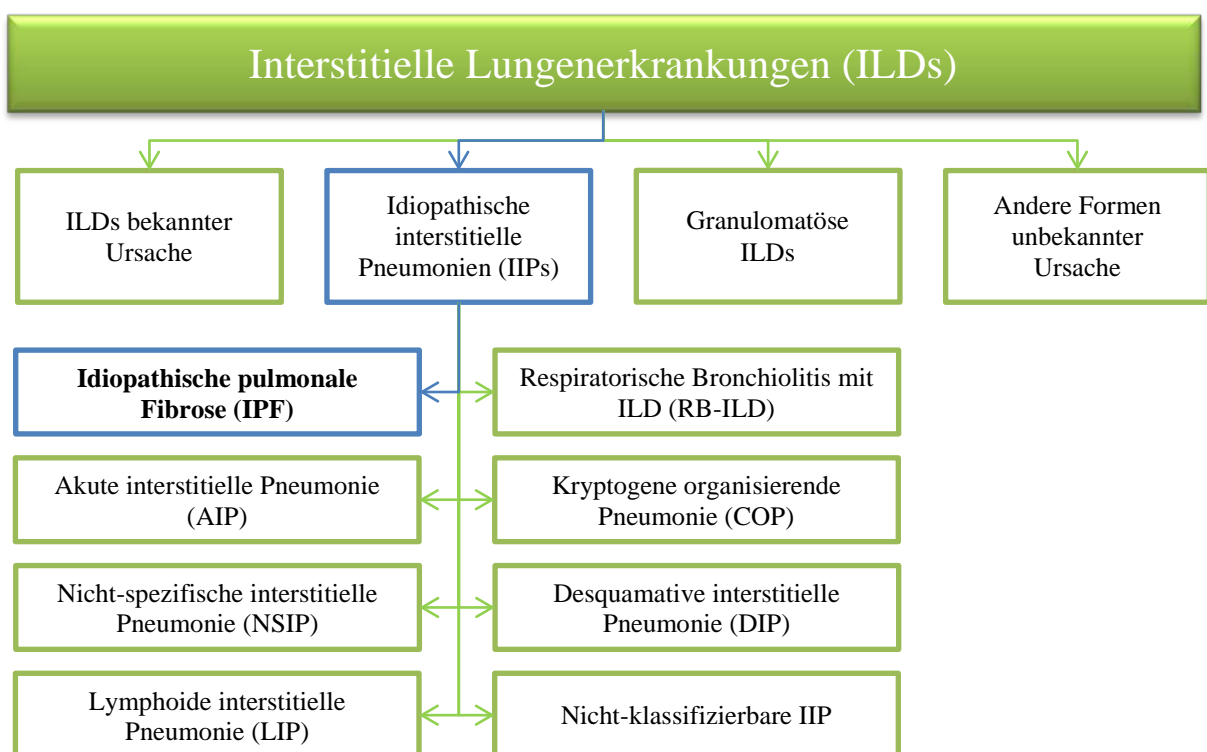


Abbildung 3-1: Interstitielle Lungenerkrankungen (ILDs)

Die Klassifikation der idiopathischen interstitiellen Pneumonien im Kontext der interstitiellen Lungenerkrankungen, basierend auf der Konsensus-Klassifikation der American Thoracic Society und der European Respiratory Society von 2002 und 2011. (Quelle: Eigene Darstellung anhand (ATS/ERS 2002; ATS/ERS et al. 2011))

Interstitielle Pneumonien

Die idiopathische interstitielle Lungenfibrose stellt einen bedeutenden Teil der Gruppe der interstitiellen Lungenerkrankungen (oder: diffusen parenchymalen Lungenerkrankungen) dar, worunter mehr als 200 eigenständige Krankheitsbilder klassifiziert werden.

Die Bezeichnung „interstitiell“ grenzt diese Krankheitsbilder von den obstruktiven Atemwegserkrankungen ab. Bei interstitiellen Lungenerkrankungen ist in erster Linie das Bindegewebe (Interstitium) der Lunge betroffen, das durch Entzündungs- und Fibrosevorgänge zerstört und dadurch in seiner Funktionalität beeinträchtigt wird. In den meisten Fällen beschränken sich die Veränderungen nicht auf das Interstitium, sondern greifen auch auf andere Strukturen der Lunge über, beispielsweise auf die Blut- und Lymphgefäße oder seltener auch auf die Bronchien.

Fibrosierende Lungenerkrankungen

Merkmal fibrosierender Lungenerkrankungen ist der Umbau des Alveolargerüsts der Lunge. Es kommt zu einer überschießenden Bindegewebsbildung, welche zur Zerstörung der Lungenarchitektur führt. Folge dieses Prozesses ist ein Verlust der Lungendehnbarkeit und Lungenfunktion, so dass ein ausreichender Gasaustausch nicht mehr gegeben ist.

Idiopathische interstitielle Pneumonien

Die idiopathischen interstitiellen Pneumonien (IIP) bilden eine Gruppe von sieben verschiedenen Krankheitssymptomen und -verläufen, deren Ursache nicht bekannt ist und die daher als „idiopathisch“ bezeichnet werden.

Die derzeitige Einteilung der IIP basiert auf einer Richtlinie, die gemeinsam von der American Thoracic Society (ATS) und der European Respiratory Society (ERS) im Rahmen einer Konsensus-Konferenz erzielt und Anfang 2002 veröffentlicht wurde. Hiermit wurden erstmals in der Klassifikation der IIP klinische, histologische und radiologische Kriterien in einer Richtlinie zusammengeführt. Demnach gibt es insgesamt sieben definierte Krankheitsformen sowie eine Kategorie nicht-klassifizierbarer IIP. Anhand des

Krankheitsverlaufs, des Ergebnisses von Gewebeproben und von Auffälligkeiten im Röntgenbild der Lunge wird die Erkrankung unterschieden in (ATS/ERS 2002):

- **idiopathische pulmonale Fibrose (IPF, idiopathische Lungenfibrose):** Entzündungsreaktion unklarer Genese der Lungenbläschen und deren Bindegewebe, die jedoch langsamer abläuft als bei der akuten interstitiellen Pneumonie, mit dem typischen histologischen Bild einer UIP.
- **nicht spezifische interstitielle Pneumonie (NSIP):** Entzündung der Lungenbläschen mit deutlich besserer Prognose als die gewöhnliche interstitielle Pneumonie, die nur wenn möglich durch einen multidisziplinären Teamansatz von der IPF diagnostisch abgegrenzt werden sollte.
- **kryptogene organisierende Pneumonie (COP):** ist histologisch durch intraluminale Granulationsknospen im Bereich der Alveolen (organisierende Pneumonie) bzw. in variablem Umfang auch im Bereich der Bronchiolen (Bronchiolitis obliterans) wie auch eine interstitielle Entzündungsreaktion gekennzeichnet.
- **akute interstitielle Pneumonie (AIP):** Hierbei handelt es sich um eine fibrosierende Entzündung der Lungenbläschen und deren Bindegewebe.
- **respiratorische Bronchiolitis mit interstitieller Lungenerkrankung (RB-ILD):** Entzündung der kleinen Bronchien und des Lungenstütz- bzw. -bindegewebes im Rahmen von Knochenmark- und Organtransplantationen.
- **desquamative (schuppende) interstitielle Pneumonie (DIP):** Diese Erkrankung scheint mit Tabakrauchinhalation verbunden zu sein, und führt durch diese aggressiven Umwelteinflüsse im Sinne einer Oxidanzienüberlastung zu einer Entzündungsreaktion.
- **lymphoide interstitielle Pneumonie (LIP):** Beidseitige Lungeninfiltrate unklarer Ursache, die im Röntgenbild mindestens zwei Monate nachweisbar sind und nicht auf eine Behandlung mit Antibiotika ansprechen. Vorkommen v.a. bei Kindern mit HIV.

Tabelle 3-11: Radiologische Merkmale und Differentialdiagnose der idiopathischen interstitiellen Pneumonie (Tabelle 3 aus ATS/ERS 2002)

Klinische Diagnose	Histologischer Befund	Übliche radiologische Zeichen	Typische Verteilung im CT	Typische CT-Befunde	CT Differentialdiagnose
IPF/CFA	UIP	Basal-vorherrschende retikuläre Anomalie mit Volumenverlust	peripher, subpleural, basal	Retikuläre Strukturen, Honigwabemuster, Traktionsbronchiektasen; basal betonte Zeichnung, Opazitäten	Asbestose Kollagenosen Überempfindlichkeits-Pneumonie Sarkoidose
NSIP, vorläufig	NSIP	Linsenförmige und retikuläre Opazität	Peripher, subpleural, basal, symmetrisch	Dämpfung Unregelmäßige Linien Konsolidierung	UIP, DIP, COP Überempfindlichkeit-Pneumonie
COP	OP	Fleckige bilaterale Verdichtungen	subpleural / peribronchial	Fleckige Konsolidierung und / oder Knötchen	Infektion, Vaskulitis, Sarkoidose, alveoläre Karzinom, Lymphom, eosinophile Pneumonie, NSIP
AIP	DAD	Progressive diffuse Verdichtungen / Konsolidierung	Diffus	Konsolidierung und geschliffene Linse Opazität, oft mit lobulären Aussparungen Später Traktionsbronchiektasen	Hydrostatische Ödeme Lungenentzündung Akute eosinophile Pneumonie
DIP	DIP	Opazitäten	untere Zone, meistens periphere Vorherrschaft	Dämpfung, netzartige Linien	RB-ILD Überempfindlichkeit Pneumonie Sarkoidose, PCP
RB-ILD	RB	Bronchialwandverdickung; Linsen Opazität	Diffus	Bronchialwandverdickung Zentrolobuläre Knötchen Fleckige Linsen-Opazität	DIP NSIP Überempfindlichkeit Pneumonitis
LIP	LIP	Netzartige Trübungen, Knötchen	Diffus	Zentrolobuläre Knötchen, geschliffene Linse, septalen und bronchovaskuläre Verdickung, dünnwandige Zysten	Sarkoidose, Lymphangitis Carcinom, Langerhanszell-Histiozytose

AIP = Akute interstitielle Pneumonie; CFA = kryptogen fibrosierende Alveolitis (cryptogenic fibrosing alveolitis); COP = kryptogen OP (cryptogenic OP); DAD = diffuser alveolärer Schaden DIP = desquamative (schuppende) interstitielle Pneumonie; IPF = idiopathische pulmonale Fibrose; LIP= lymphoide interstitielle Pneumonie; NSIP = nicht spezifische interstitielle Pneumonie; OP = organisierende Pneumonie; PCP = (Pneumocystis carinii pneumonia); RB-ILD = respiratorische Bronchiolitis mit interstitieller Lungenerkrankung (respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease); UIP = einfache interstitielle Pneumonie (usual interstitial pneumonia)

Die idiopathische pulmonale Fibrose (IPF) (auch: idiopathische interstitielle Lungenfibrose) ist die häufigste Form der idiopathischen interstitiellen Pneumonien. (du Bois 2010) Ein früher verwendetes Synonym für die IPF ist „kryptogene fibrosierende Alveolitis“ (CFA), das jedoch seit der Vereinheitlichung der Terminologie durch den ATS/ERS Konsensus seltener benutzt wird.

Krankheitsbild der IPF

Die idiopathische pulmonale Fibrose ist eine seltene Lungenerkrankung mit weitgehend unbekannter Ursache und fast obligat progredientem und ultimativ tödlichem Verlauf. (Gunther et al. 2006)

Mit einer medianen Überlebenszeit zwischen 2 und 3 Jahren nach Diagnosestellung hat die IPF die schlechteste Prognose unter allen interstitiellen Lungenerkrankungen. (ATS/ERS 2002; ATS/ERS et al. 2011) Die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von ca. 20% ist geringer als bei vielen Krebserkrankungen. (Raghu 2011, Bouros 2011). Der Verlauf der Erkrankung variiert unter den einzelnen Patienten. Man unterscheidet drei klinische Verlaufsformen der IPF:

- a) Langsam voranschreitende Progression (häufigste Form),
- b) Verlauf, in dem sich Episoden eines stabilen Zustandes mit Episoden akuter Verschlimmerung abwechseln und
- c) schnell voranschreitende Progression, ggf. bis zur akuten Dekompensation mit Todesfolge. (Fernandez Perez et al. 2010; Martinez et al. 2005)

Die eigentliche Ursache der Erkrankung ist bis heute noch ungeklärt, weshalb auch von einer „idiopathischen“ Lungenfibrose gesprochen wird. Bekannt ist bisher, dass die gesunde Lungenstruktur progredient zerstört und durch fibrotisches Narbengewebe ersetzt wird. Hierdurch entsteht ein Verlust an Gasaustauschfläche sowie eine Einschränkung der Lungendehnbarkeit (Compliance) (Gunther et al. 2006), was sich in klinischen Beschwerden

wie initialer Belastungs- und späterer Ruhedyspnoe (Atemnot), Erstickungsanfällen, wiederkehrenden Infekten sowie einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität äußert. Der Leidensdruck der Patienten mit IPF unter der Atemnot ist hoch.

Die idiopathische pulmonale Fibrose verläuft ohne Behandlung in der Regel tödlich, wobei ein variabler Krankheitsverlauf beschrieben wird. (ATS/ERS et al. 2011)

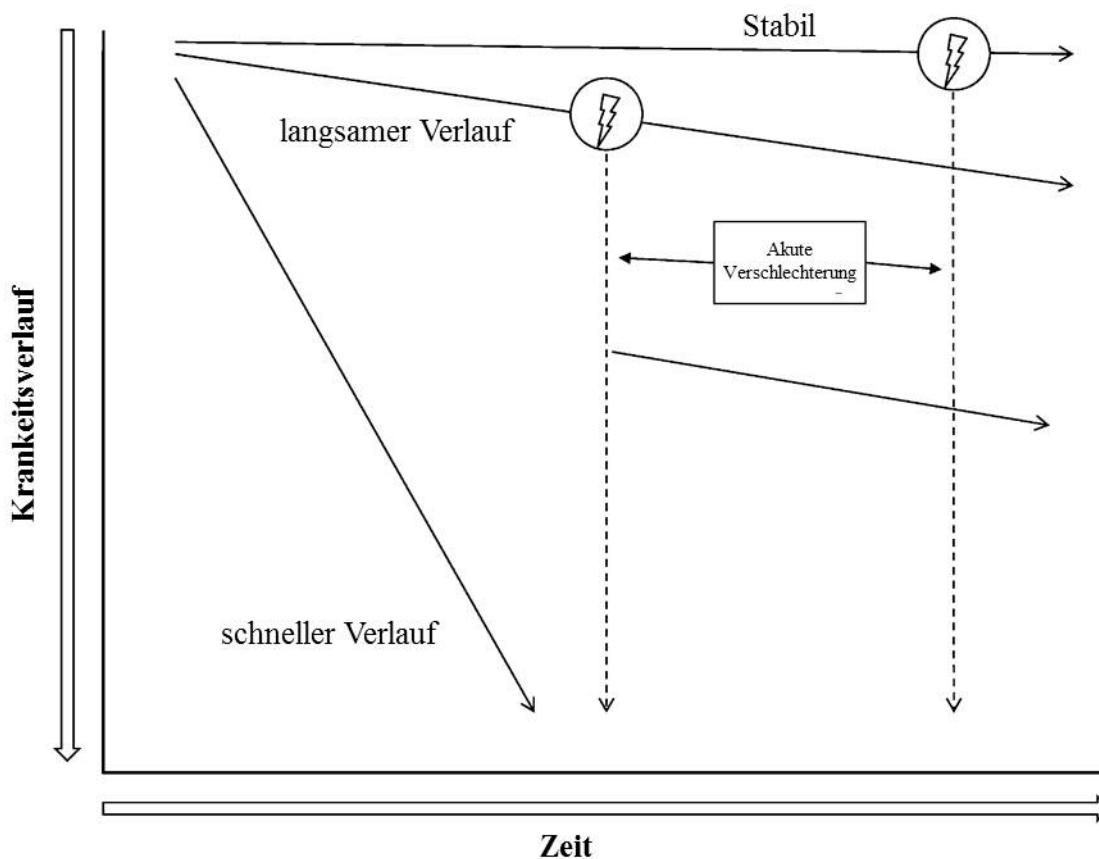


Abbildung 3-2: Krankheitsverlauf von IPF (ATS/ERS et al. 2011)

Patienten mit leichter bis mittelschwerer IPF (FVC \geq 50%) haben eine längere Überlebenszeit als jene mit schwerer IPF.

Mit einer medianen Überlebenszeit von 2-3 Jahren nach Diagnosestellung weist die IPF gleichzeitig die ungünstigste Prognose aller interstitiellen Lungenerkrankungen auf. Nachfolgende Abbildung 3-3 zeigt die beobachtete Überlebensrate geordnet nach histopathologischen Untergruppen. Patienten mit UIP hatten eine signifikant schlechtere Überlebensrate ($p < 0,001$, „rank sum test“) verglichen mit der unspezifischen interstitiellen Pneumonie/Fibrose (NSIP) und anderen Untergruppen (others).

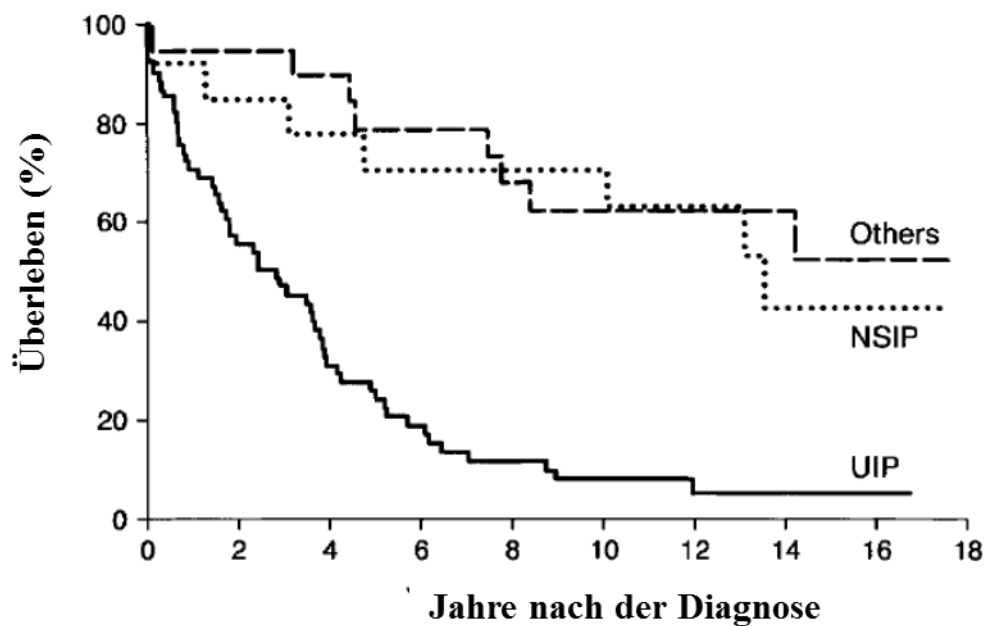


Abbildung 3-3: beobachtete Überlebensrate nach histopathologischen Untergruppen

Zudem gibt es eine klare Korrelation zwischen der Veränderung des erwarteten prozentualen FVC-Wertes (Veränderung des in % erwarteten FVC) und der Überlebenszeit. Nachfolgende Abbildung 3-4 zeigt eine Kaplan-Meier Überlebenskurve für drei Gruppen einer 6-Monatsveränderung des erwarteten FVC und die korrelierenden Überlebenszeiten. Verbessert bedeutet, dass der erwartete prozentuale FVC Wert sich um 10%-Punkte verbessert hat, stabil heißt, er hat sich weniger als 10% verändert, und verschlechtert bedeutet, er hat sich um mehr als 10%-Punkte verschlechtert (ATS/ERS et al. 2011). Die Auswirkung der Veränderung der FVC auf die Überlebenszeit ist sowohl nach sechs Monaten (Abbildung 3-4 A) als auch nach 12 Monaten (Abbildung 3-4 B) erkennbar.

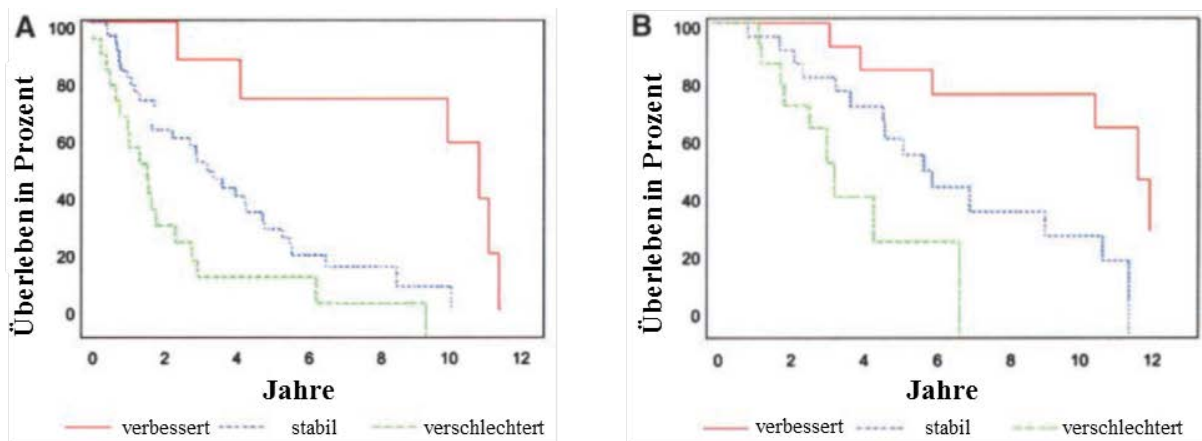


Abbildung 3-4: Überlebensrate in Abhängigkeit der Veränderung des erwarteten % FVC, der sich über einen Zeitraum von 6 Monaten (A) oder 12 Monaten B) um 10% Punkte verbessert, verschlechtert, oder stabil bleibt.

Diagnostik

Die Diagnostik der IPF bei Patienten mit unerklärbarer Atemnot nach Anstrengung, Husten und Verdacht auf interstitielle Lungenerkrankung basiert

1. auf dem Ausschluss anderer Ursachen für eine interstitielle Lungenerkrankung,
2. dem Nachweis eines UIP-Musters in einer HR-CT der Lunge (High Resolution Computertomographie-Befund: beidseits basal betonte, retikuläre (netzförmige) Gefäßzeichnung, Bronchiektasien und typischer Honigwabenstruktur. (ATS/ERS et al. 2011)
3. Dem Nachweis einer Kombination von UIP-Mustern in der HR-CT und spezifischen histopathologischen Veränderungen der Lunge bei Patienten mit einer chirurgischen Lungenbiopsie.

Zielpopulation

Pirfenidon ist zur Behandlung von Patienten mit einer gesicherten IPF-Diagnose mit der Ausprägung leicht bis mittelschwer zugelassen. Diese Erkrankung tritt im höheren Lebensalter ein; für Inzidenz und Prävalenz besteht ein deutlicher Anstieg mit zunehmendem Alter mit einem ersten Altersgipfel ab der 5. Lebensdekade. Zwei Drittel aller Patienten sind bei Erkrankungsbeginn älter als 60 Jahre. (ATS / ERS 2000; ATS/ERS 2002; Hospenthal 2006) Patienten mit IPF unter 50 sind selten. (ATS/ERS et al. 2011) Altersspezifische Erkrankungsraten sind in der Tabelle 3-12 in Modul 3, Abschnitt 3.2.3 aufgeführt.

Männer sind von der IPF häufiger betroffen als Frauen (Bradley et al. 2008): Das Verhältnis von männlichen zu weiblichen Patienten wird mit 1,5 (Coulas et al. 1994) bzw. 2,2 (Hubbard et al. 1996) angegeben. Eine bevölkerungsbezogene finnische Studie wiederum fand keinen Unterschied in der Erkrankungshäufigkeit von Männern und Frauen. (Hodgson et al. 2002)

Es gibt keine Hinweise auf ethnische Unterschiede in der IPF-Prävalenz (Hodgson et al. 2002) (siehe auch Modul 3, Abschnitt 3.2.3). Die Mehrzahl der Patienten mit IPF hat eine Rauch-Historie. (ATS/ERS et al. 2011)

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Wie in der Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1.2) bereits dargestellt, ist bisher in Deutschland lediglich die Substanz Prednisolon zur Behandlung der „Interstitielle(n) Lungenerkrankungen wie akute Alveolitis, Lungenfibrose...“ (Merck 2010) zugelassen, dessen Ansprechen bei IPF-Patienten insgesamt jedoch als sehr gering eingeschätzt wird. (Gunther et al. 2006) Der 2010 veröffentlichte Cochrane Review von Richeldi et al., der die Wirksamkeit der Kortikosteroide in der Behandlung von Erwachsenen mit familiärer und sporadischer IPF untersucht, kommt zu dem Ergebnis, dass es keine Evidenz für einen Effekt der Behandlung von Patienten mit IPF mit Kortikosteroiden gibt. (Richeldi et al. 2010) Die durchgeführte Literaturrecherche anlässlich der Einreichung des Nutzendossiers auf Basis des erwähnten Cochrane Reviews findet diesbezüglich keine neue Evidenz, und bestätigt dadurch die Schlussfolgerungen des Reviews.

Über den Einsatz von Kortikosteroiden gemeinsam mit Azathioprin und N-Acetylcystein liegen Studienergebnisse der IFIGENIA-Studie vor (Behr et al. 2009; Demedts et al. 2005), die auf Basis von 155 ausgewerteten Patienten eine begrenzte Aussagekraft zur Wirksamkeit von NAC bzw. Azathioprin und Kortikosteroiden in der Behandlung der IPF hat. Da weder NAC noch Azathioprin zur Behandlung der interstitiellen Lungenerkrankungen oder der IPF zugelassen sind, und Kortikosteroide über keine ausreichende Evidenzlage verfügen, muss von einem großen therapeutischen Bedarf gesprochen werden.

Insgesamt sind derzeit für die Behandlung von Patienten mit IPF keine zweckmäßigen Wirkstoffe zugelassen. Die Wirksamkeit von Arzneimitteln, die zur Behandlung der IPF eingesetzt werden, ist in klinischen Studien nicht hinreichend belegt worden. Andere nicht-medikamentöse Behandlungsoptionen wie die Langzeitsauerstofftherapie, die Rehabilitation oder die Lungentransplantation sind entweder nur sehr bedingt

verfügbar (Rehabilitation, Transplantation) oder bieten nur krankheitsbegleitende Hilfe (Sauerstofftherapie). Es existiert weder derzeit noch in absehbarer Zukunft auf der bestehenden Basis ohne Pirfenidon eine ausreichende Versorgung. Insofern besteht eine hohe Notwendigkeit, weitere Therapieoptionen mit nachgewiesener Wirksamkeit in der Behandlung der IPF den betroffenen Patienten zur Verfügung zu stellen.

Pirfenidon konnte in randomisierten klinischen Studien die Wirksamkeit in der Behandlung der milden bis mittelschweren IPF nachweisen und ist als einziger evidenzbasierter Wirkstoff zur spezifischen Behandlung der IPF zugelassen und kann helfen, den therapeutische Bedarf zur Behandlung der IPF zu decken.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland an. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt erfolgen. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Daten zur Prävalenz und Inzidenz wurden anhand der in Abschnitt 3.2.5 beschriebenen Methoden recherchiert.

Folgende Quellen werden im Folgenden näher beschrieben und diskutiert:

- Scott, 1990
- Coultas, 1994
- Thomeer, 2001
- Schweisfurth, 2003
- Hodgson, 2002
- Raghu, 2006
- Gribbin, 2006
- Ohno, 2008
- Kornum, 2008
- Karakatsani, 2009
- Perez, 2010

Für Deutschland liegen keine bevölkerungsbezogenen Studien zur Prävalenz und Inzidenz der IPF vor. Daten zur Epidemiologie der Erkrankung stammen aus den USA, Großbritannien, Finnland, Dänemark und Griechenland. Da trotz einzelner (unsystematischer) regionaler

Unterschiede in der Prävalenz in keiner Studie Evidenz für ethnische Unterschiede in der Erkrankungshäufigkeit ermittelt wurden (**Meltzer and Noble 2008**), ist eine Übertragung internationaler Daten zur Epidemiologie auf Deutschland zu vertreten.

Die medizinischen Fachgesellschaften ATS/ERS (Joint American Thoracic Society/European Respiratory Society) haben im Jahr 2000 in einem Konsensus-Verfahren klinische Kriterien für die Diagnose der IPF veröffentlicht, die international anerkannt und weitgehend eingesetzt wurden. (ATS / ERS 2000) In der Folge wurde nicht nur die Genauigkeit in der Diagnostik der IPF standardisiert und verbessert, sondern auch epidemiologischen Studien liegen seitdem spezifischere und präzisere Abschätzungen der IPF Prävalenz und Inzidenz zugrunde, als im Zeitraum vor 2000.

In der Literatur findet sich übereinstimmend der Hinweis, dass bei der Interpretation der epidemiologischen Daten zur IPF u.a. folgende Einschränkung hinsichtlich ihrer Vergleichbarkeit und Validität zu berücksichtigen sind: fehlende Übereinstimmung bei der Definition einer IPF (insbesondere in Studien vor 2000), Diagnosesicherung auf der Basis klinischer versus histologischer Kriterien, Unterschiede in Studiendesign und Studienpopulation. (**Bradley et al. 2008**) Darüber liegen zu diesen Punkten in einzelnen Publikationen keine hinreichenden Informationen vor. In den Fällen, in denen dieser Mangel für das vorliegende Dossier relevant ist, wird im Text dieses Kapitels darauf hingewiesen.

Frühere epidemiologische Studien zur IPF basieren u.a. auf Morbiditätsregistern aus New Mexico (USA), Belgien, Italien und Deutschland. Da diese Erhebungen vor der Veröffentlichung der ATS/ERS Konsensus-Kriterien durchgeführt wurden, ist von einer eingeschränkten Vergleichbarkeit sowohl der älteren Studien untereinander als auch mit den aktuellen Untersuchungen auszugehen. Für einen möglichst vollständigen Überblick und um einen historischen Verlauf der Forschung zur IPF darzustellen, wurden auch ausgewählte „Vor-Konsensus-Studien“ in dieses Kapitel zur Epidemiologie aufgenommen und zusammenfassend dargestellt.

In einer britischen Fall-Kontroll Studie von **Scott et al. (1990)** zur Analyse des Einflusses von Staubexposition auf das IPF Erkrankungsrisiko wurden die Fälle anhand eines Registers aller von Lungenfachärzten behandelten bzw. im Lungenfunktionslabor untersuchten Patienten nach klinischen Kriterien identifiziert. Die Prävalenz – ermittelt aus Registerdaten - lag bei 6/100.000, das Durchschnittsalter betrug 66,9 Jahre (SD +-9,1), $\frac{3}{4}$ der Patienten waren Männer. Limitierungen der Studie liegen vor allem in einer potentiellen Unvollständigkeit und selektiven Dokumentation der registrierten Fälle sowie in der ausschließlich histologischen Diagnosesicherung.

1988 wurde in New-Mexico USA ein Register zur Erfassung aller interstitiellen Erkrankungsfälle (inklusive IPF) in einer definierten Region (Bernalillo County) eingerichtet. (**Coultas et al. 1994**) Die IPF-Prävalenz betrug 20,2/100.000 bei Männern und 13,2/100.000 bei Frauen. Die Inzidenzrate lag zwischen 10,7/100.000 (Männer) und 7,4/100.000 (Frauen). Neben den oben genannten Limitierungen ist bei dieser Studie eine Einschränkung der Übertragbarkeit der Ergebnisse aus Bernalillo auf die Gesamtbevölkerung zu berücksichtigen, da diese Region von Patienten mit chronischen Lungenkrankheiten zum Teil gezielt als Wohnort ausgewählt wird, was zu einer Überschätzung der Erkrankungshäufigkeit führen kann.

Thomeer et al. (2001) vergleichen in ihrer Arbeit Registerstudien zu interstitiellen Lungenerkrankungen aus Belgien, Deutschland und Italien. Die Auswertungen beziehen sich dabei schwerpunktmäßig auf die relativen Anteile einzelner diagnostischen Untergruppen aus allen Registerfällen (nicht in Prävalenz-Tabelle 3-12 dargestellt). Die Vergleichbarkeit der Registerdaten ist stark eingeschränkt durch Unterschiede in der Vollständigkeit, der Erfassungsmethoden und vor allem durch nicht-einheitliche Diagnose-Kodierungen. In allen Registern schlossen IPF Diagnosen die „üblichen interstitiellen Pneumonien (UIP), die desquamativen interstitiellen Pneumonie sowie die lymphoiden interstitiellen Pneumonien ein. Keiner dieser frühen Studien lag der ATS/ERS Konsens zu den diagnostischen Kriterien einer IPF zugrunde. Der belgischen Studie nach betrug die IPF-Prävalenz 17%, im italienischen prospektiven Register 37% der Gesamtprävalenz an interstitiellen

Lungenerkrankungen. In deutschen Studien (s. auch unten Schweisfurth 2003) wurden in einer Zwischenauswertung inzidente Fälle erfasst, deren Anteil bei 32% aller Neuerkrankungen an interstitieller Lungenerkrankungen lag. Der IPF-Inzidenzanteil betrug in Belgien 19% und in Italien 37%. Nach Thomeer et al. waren in nahezu allen diagnostischen Gruppen Männer stärker vertreten als Frauen.

2003 publizierten **Schweisfurth et al.** die Daten des o.g. deutschen „Fibroseregisters“: Die Wissenschaftliche Arbeitsgemeinschaft für die Therapie von Lungenerkrankungen (WATL) führte 1995 bis 1999 eine bundesweite Fragebogenerhebung zur Erfassung der Häufigkeit von interstitiellen Lungenerkrankungen in pneumologischen Praxen und Krankenhausabteilungen durch. Insgesamt wurden 1142 Patienten in das „Register“ eingeschlossen, davon 308 (27%) mit einer IPF-Diagnose (57% männlich). Das Durchschnittsalter der IPF-Patienten betrug 61 Jahre (+/- 11,6 Jahre), der Anteil der Raucher bzw. Ex-Raucher lag bei den Männern mit einem Anteil von 24% und bei den Frauen von 8% jeweils signifikant niedriger als im Bundesdurchschnitt (35,6%). U.a. aufgrund der selektiven Teilnahme der Studienzentren sowie der mangelnden Vollständigkeit und Repräsentativität der Daten lassen sich aus dieser Studie, wie die Autoren selbst betonen, keine Rückschlüsse auf die Inzidenz und Prävalenz der Erkrankungen ziehen.

Die Prävalenzschätzung für die finnische Gesamtbevölkerung von **Hodgson et al. (2002)** basiert auf durch Experten evaluierten Diagnosen sowie auf einer Extrapolation der Ergebnisse aus ausgewählten Lungenfachkliniken, wobei jeweils die internationalen diagnostischen ATS-Kriterien für IPF zugrunde gelegt wurden. Die IPF Prävalenz lag zwischen 16 und 18 pro 100.000 Einwohner. Unterschiede zwischen den Geschlechtern bestanden nicht. Ebenso fanden sich keine Unterschiede in den klinischen Befunden zwischen sporadisch und familiär gehäuft aufgetretenen Fällen. Letztere waren jedoch bei Erkrankungsbeginn geringfügig jünger als die sporadischen IPF Patienten. Die Autoren der Studie schreiben einen beobachteten Anstieg der Erkrankungshäufigkeit über die Zeit dem Einsatz besserer diagnostischer Verfahren und dem steigenden Anteil höherer Altersgruppen in der Bevölkerung zu.

Raghu et al. (2006) werteten Abrechnungsdaten einer großen amerikanischen Krankenversicherungseinrichtung (health plan data) aus. IPF Patienten wurden anhand einer weiten und einer engen Definition identifiziert.

Weite Fall-Definition:

- (1) mindestens eine ärztliche Behandlung mit einem IPF spezifischen Diagnose-Code im Zeitraum 01/1996 und 12/200 und
- (2) keine ärztliche Behandlung für irgendeine andere interstitielle Lungenerkrankung zum bzw. ab dem IPF Diagnosedatum.

Enge Fall-Definition:

- (1) Weite Fall-Definition plus
- (2) mindestens eine ärztliche Behandlung mit dem Befund einer Lungenbiopsie oder einer Computer-Tomographie des Thorax zum bzw. vor dem Datum der IPF Erstdiagnose.

Die Erkrankungshäufigkeit stieg mit dem Alter kontinuierlich an und auf Basis der weiten Falldefinition lag die IPF Prävalenz zwischen 4,0/100.000 in der Altersgruppe der 18-34-Jährigen und 227,3/100.000 bei den über 74-Jährigen. Wurde die enge Falldefinition zugrunde gelegt, fanden sich Prävalenzen von 0,8/ (18-34 Jahre) bis zu 64,7 (75 Jahre und älter). Insgesamt waren Männer häufiger betroffen als Frauen.

Die Ein-Jahres-Inzidenz zeigte ein ähnliches Verteilungsmuster: Sie lag nach der weiten Falldefinition zwischen 1,2/100.000 in der unteren und 76,4/100.000 in der oberen Altersgruppe.

Wurden diese Ergebnisse auf die Gesamtbevölkerung der USA übertragen, lagen die Prävalenz und Inzidenz bei 42,7/100.000 bzw. 16,3/100.000 nach der weiten und bei 14,0/100.000 (Prävalenz) bzw. 6,8/100.000 (Inzidenz) nach der engen Falldefinition.

Zu berücksichtigen ist, dass auch in dieser Studie ein Großteil der Daten vor der Publikation der ATS/ERS Konsensus Kriterien erfasst worden sind. Damit sind möglicherweise neben der IPF weitere Diagnosen der (sechs weiteren) idiopathischen interstitiellen Pneumonien eingeschlossen worden, so dass bei der engen Falldefinition zwar erfasst wurde, ob eine Lungen-Biopsie durchgeführt wurde, nicht aber, welches Ergebnis diese hatte.

Eine Datenbank der allgemeinmedizinischen Praxen bildete die Basis einer englischen Studie zur Erfassung der Inzidenz und Mortalität von IPF und Sarkoidose. (**Gribbin et al. 2006**) Die zugrundeliegende Population entsprach in ihrer Alters- und Geschlechtsstruktur in etwa der Gesamtbevölkerung. Die durchschnittliche Inzidenz betrug 4,6/100.000 Personenjahre. Die Neuerkrankungshäufigkeit der IPF stieg im Beobachtungszeitraum von 1991 bis 2003 auf mehr als das Doppelte an; sie betrug 2,7 von 1991-1995 und 6,8 von 2000-2003. Dieser Befund kann den Autoren nach nicht durch einen Alterseffekt oder den Einschluss leichterer Erkrankungsfälle in späteren Jahren erklärt werden. Die Prävalenzen waren erhöht bei Männern (62% männlich), älteren Personen und in den Regionen Nord-England und Schottland.

Die Stärke dieser Studie liegt vor allem in der großen Kohorte, die eine präzise Abschätzung der Inzidenz sowie Subgruppenanalysen erlaubt. Die Validität der Diagnosen ist eine potentielle Limitierung, wenngleich eine vorausgehende Validierungsstudie positive Ergebnisse zeigte. Nicht auszuschließen ist auch, dass es sich bei einigen der erfassten IPF nicht um Neuerkrankungen sondern bereits bestehende (prävalente) Fälle handelte.

Auf der Basis individueller Krankenakten führten **Ohno et al. (2008)** einen bevölkerungsbezogenen Survey zu idiopathischen interstitiellen Pneumonien in Japan durch. Eingeschlossen wurden alle Patienten, für die im Jahr 2005 eine medizinische Leistung (medical benefits) in Verbindung mit der Zielerkrankung erbracht wurde. Eine IPF-Diagnose lag bei n=1.322 Fällen vor; es wurden keine IPF-spezifischen Prävalenzraten angegeben. Bezogen auf die im Artikel aufgeführte Bevölkerungszahl von 127.756.815 läge die Prävalenz bei 1,03/100.000.

Mit dem Ziel, die aktuelle Inzidenzrate sowie zeitliche Trends in der Inzidenz interstitieller Lungenerkrankungen zu erfassen, wurde in Dänemark eine umfangreiche populationsbezogene Studie durchgeführt. (**Kornum et al. 2008**) Patienten mit interstitiellen Lungenerkrankungen wurden basierend auf den ICD Klassifikationen ICD-8 und ICD-9 über das Dänische Nationale Patientenregister identifiziert. Eingeschlossen wurden alle stationären

und ambulanten Patienten mit einer entsprechenden Krankenhaus-Entlassungsdiagnose zwischen 1995 und 2005. Im aktuelleren Analysezeitraum (2001-2005) lag die rohe Inzidenzrate bei 5,3/100.000 Personenjahre, im weiter zurückliegenden Zeitraum (1995-2000) bei 7,3/100.000 Personenjahre. Dieser leichte Rückgang der IPF-Inzidenz steht im Kontrast zu anderen Studienergebnissen. (Gribbin et al. 2006) Mögliche Erklärungen hierfür sind geographische Unterschiede in der Inzidenz, aber auch Abweichungen in der Erhebungs- und Kodierungsmethodik.

Karakatsani et al. (2009) publizierten eine Studie zur Epidemiologie interstitieller Lungenerkrankungen (ILL), inklusive der IPF, in Griechenland. Es wurde ein Survey in allen griechischen Lungenfachkliniken mit einem Behandlungsschwerpunkt von ILL-Patienten durchgeführt. Die behandelnden Ärzte füllten zu jedem 2004 lebenden Patienten (prävalente Fälle) sowie zu jedem zwischen 1/2004 und 12/2004 neu-diagnostizierten Patienten (inzidente Fälle) einen Fragebogen aus. Insgesamt wurden 976 ILL-Patienten eingeschlossen. Für die Diagnosegruppe IPF wurde die Inzidenz mit 0,9/100.000 Personenjahre und die Prävalenz mit 3,4/100.000 geschätzt. Der Anteil der IPF-Fälle an allen Patienten mit interstitiellen Lungenerkrankungen betrug 19,5%. Die in dieser Studie ermittelten IPF-Häufigkeiten sind jeweils niedriger als die aus Studien anderer Länder. Als mögliche Erklärungen wird von den Autoren diskutiert: reale Unterschiede in Inzidenz und Prävalenz, Unterschiede im Studiendesign und in den Einschlusskriterien, Änderungen in der Klassifikation und Definition der Zielerkrankungen sowie ein Einschluss- bzw. Teilnahme-Bias.

Eine aktuelle Untersuchung zur Inzidenz der IPF stammt aus dem Olmsted County in Minnesota, USA. (**Fernandez Perez et al. 2010**) In dieser retrospektiven Kohortenstudie wurden auf der Basis einer umfassenden, populationsbezogenen Datenbank zu medizinischen Versorgung IPF Fälle nach den ATS/ERS Kriterien für den Zeitraum 1997-2005 identifiziert. Für jeden (nach ICD-Diagnose) Verdachtsfall wurden alle Dokumente von mehreren Untersuchern evaluiert. Nach einer engen Falldefinition mussten alle klinischen majoren und minoren ATS/ERS Kriterien erfüllt sein, die weiter gefassten Definition schloss zusätzlich auch die Fälle ein, bei denen ein UIP-Muster nicht sicher, sondern „möglich“ war. Die

Inzidenz über den gesamten 9-Jahreszeitraum lag bei 17,4/100.000 nach der weiten und bei 8,8/100.000 Personenjahre nach der engen Falldefinition. Die Neuerkrankungshäufigkeit nahm im Beobachtungszeitraum signifikant ab. Der Studie liegt eine regional sehr begrenzte Studienpopulation und eine vergleichsweise geringe Fallzahl zugrunde; ihre Stärke besteht in dem Bevölkerungsbezug, der Evaluation aller Patientenunterlagen unter Anwendung standardisierter Diagnose-Kriterien.

Zur Alters- und Geschlechtsspezifität der IPF liefern die publizierten Studien homogene Ergebnisse (**Hospenthal 2006**): Die Erkrankungshäufigkeit steigt mit dem Alter 50 Jahre stetig an (Fernandez Perez et al. 2010; Gribbin et al. 2006; Raghu et al. 2006) und 2/3 aller Patienten sind zum Zeitpunkt der IPF-Diagnose älter als 60 Jahre. Die Prävalenz ist bei Männern etwas höher als bei Frauen.

Die folgende Tabelle 3-12 fasst die Studien und deren Ergebnisse zur Übersicht zusammen.

Tabelle 3-12: Zusammenfassung Studien und Ergebnisse Prävalenz und Inzidenz

Quelle	Land, Jahr	Design	Datenquelle / Studienpopulation	Diagnose	Anzahl Fälle (n)	Prävalenz pro 100.000	Inzidenz pro 100.000
(Scott et al. 1990)	GB 1988-1989	Fall-Kontroll-Studie, Prävalenz-Schätzung aus Register*	IPF-Patienten-Register in Nottingham. Alle von Lungenfachärzten behandelten oder in Lungenfunktions-Labor getesteten Patienten. 2-Jahres-Zeitraum (1988-89) Population: n~750.000	Klinisch (cryptogenic fibrosing alveolitis)	46 (35 männlich)	2-Jahres-Prävalenz: 6	-
(Coulas et al. 1994)	USA, New Mexico, 1988-1992	Register zu interstitiellen Lungenerkrankungen. Datenquellen: Hausärzte und Lungenfachärzte, Krankenhaus-Entlassungsdiagnosen, Todesbescheinigungen, Pathologie- und Autopsie-Berichte		Klinisch Lungenbiopsie: 7%		Männer: 20,2 Frauen: 13,2	Männer: 10,7/100.000 Personenjahre Frauen: 7,4/100.000 Personenjahre

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Quelle	Land, Jahr	Design	Datenquelle / Studienpopulation	Diagnose	Anzahl Fälle (n)	Prävalenz pro 100.000	Inzidenz pro 100.000
(Thomeer et al. 2001) ausgeschlossen, da sich die Auswertungen dabei schwerpunktmäßig auf die relativen Anteile einzelner diagnostischen Untergruppen an allen Registerfällen beziehen.							
(Schweisfurth et al. 2003) ausgeschlossen, da keine Rückschlüsse auf die Inzidenz und Prävalenz möglich sind							
(Hodgson et al. 2002)	Finnland, 1997-1998	Patientenakten aus Lungenfachkliniken Kompletterhebung in einzelnen Kliniken sowie Extrapolationen der Häufigkeitszahlen.	Erstes Screening: Patienten(akten) aller finnischen Lungenfachkliniken. Population für Universitätskliniken: n=2,07 Mio	Diagnosesicherung: 90% HRCT,31% offene Lungenbiopsie.(1) Aktendurchsicht nach ATS/ERS-Kriterien;(2) Aktendiagnose evaluiert durch Pneumologen(3) Extrapolation der Daten	833 Nur Uni-Kliniken: 370	2-Jahres Prävalenz:16 – 18* *Nur Uni-Kliniken	

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Quelle	Land, Jahr	Design	Datenquelle / Studienpopulation	Diagnose	Anzahl Fälle (n)	Prävalenz pro 100.000	Inzidenz pro 100.000
(Raghu et al. 2006)	USA, 1996-2000	Datenbankauswertung zu Gesundheitsausgaben (medical claims data),	Anspruchsberechtigte einer großen Krankenversicherungseinrichtung (health plan) Für Prävalenz n=2,149 Mio Für Inzidenz n=1,164 Mio	Eng und weit gefasste Diagnosekriterien	Prävalenz: n=1.211 (weit) n=387 (eng) Inzidenz: n=295 (weit) n=120 (eng)	1-Jahres-Prävalenz (für US-Gesamtpop.) Eng: 14,0 Weit: 42,7 Altersspezifisch (nur enge Dg-Kriterien): 18-34: 0,8 35-44: 4,2 45-54: 11,1 55-64: 21,1 65-74: 38,9 >75: 64,7	1-Jahres-Inzidenz (für US-Gesamtpop.) Eng: 6,8 Weit: 16,3 Altersspezifisch (nur enge Dg-Kriterien): 18-34: 0,4 35-44: 2,4 45-54: 5,8 55-64: 11,0 65-74: 18,8 >75: 72,1

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Quelle	Land, Jahr	Design	Datenquelle / Studienpopulation	Diagnose	Anzahl Fälle (n)	Prävalenz pro 100.000	Inzidenz pro 100.000
(Gribbin et al. 2006)	GB, 1991-2003	Datenbankauswertung allgemeinmedizinischer Praxen (Health Information Network)	In Datenbank dokumentierte Personen 40 Jahre und älter n~1,55 Mio/Studienjahr; 10222173 Personenjahre	Dokumentierte (klinische) IPF, Diagnose frühestens 12 Monate nach Aufnahme in Datenbank und Patient >= 40 Jahre	n=920		Pro 100.000 Personenjahre Gesamt: 4,6Männer: 5.7Frauen: 3,4Altersspezifisch: <55: 0,555-64: 7,365-74: 17,175-84: 25.4>84: 22,4
(Ohno et al. 2008) ausgeschlossen, da keine IPF-spezifischen Prävalenzraten berechnet.							

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Quelle	Land, Jahr	Design	Datenquelle / Studienpopulation	Diagnose	Anzahl Fälle (n)	Prävalenz pro 100.000	Inzidenz pro 100.000
(Kornum et al. 2008)	Dänemark, 1995-2005	Populationsbezogene Registerstudie. Dänisches nationales Patientenregister (umfasst alle Krankenhauspatienten)	Ambulante und stationäre Krankenhauspatienten (Population Dänemarks, n=5,4 Mio).	ICD-Diagnose. Krankenhausentlass ungsdiagnose, erstmalig gestellt im Studienzeitraum	1995-2000: n= 2302 2001-2005: n=1417		Zeitraum 1995-2000: 7,2 /100.000 Personenjahre Zeitraum 2001-2005: 5,3 / 100.000 Personenjahre
(Karakats ani et al. 2009)	Griechenla nd, 2004	Survey in Lungenfachkliniken mit ILL-Schwerpunkt. Fragebogen zu jedem in 2004 prävalenten und neu diagnostizierten (inzidenten) Patienten	Patienten der Lungenfachkliniken (Kliniken decken ca. 60% der griechischen Bevölkerung ab)	Identifizierung der Fälle durch Experten in Zentren, basierend auf histologischen und radiologischen Befunden	Prävalenz: n=189 Inzidenz: n=52	3,4	0,9 / 100.000 Personenjahre

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Quelle	Land, Jahr	Design	Datenquelle / Studienpopulation	Diagnose	Anzahl Fälle (n)	Prävalenz pro 100.000	Inzidenz pro 100.000
(Fernandez Perez et al. 2010)	USA, 1997-2005	Populationsbezogene retrospektive Kohorten-Studie in Olmsted County, Minnesota	Rochester-Epidemiology-Projekt, Medizinische Datenbank für County-Gesamtbevölkerung (n=128.000), Dokumentation aller Versorgungsleistungen, Record-Linkage	Erste Fallselektion nach ICD-Diagnosen Evaluation durch Experten nach ATS/ERS Kriterien basierend auf Diagnosen, radiologischen Untersuchungen, pathologischen Befunde inkl. Autopsien. Enge Falldefinition:	>= 50 Jahre: Für Inzidenz: Weit n=47 Eng n=24 Für Prävalenz (Stichtag 31.12.2005) n=32	Stichtag-Prävalenz 31.12.2005: Weit 63,0 Eng: 27,9	Über 9-Jahreszeitraum: Weit: 17,4/100.000 Eng: 8,8/100.000 Personenjahre

** Der Begriff „Register“ als Beschreibung der Studientyps bzw. der Datenquelle wurde aus den jeweiligen Publikationen übernommen. Er bezieht sich in der Regel auf Krankheitsregister mit prospektiver Datenerhebung. Die Bezeichnung entspricht nicht in jedem Fall der Definition eines Registers aus epidemiologischer bzw. Versorgungsforschungs-Perspektive (vgl. Memorandum Register des DNVF, Lit).*

Übertragung der Studienergebnisse auf Deutschland:

Für die Abschätzung der IPF-Fälle in Deutschland wurden die Studien herangezogen, denen umfangreiche Datenbanken oder evaluierte Kompletterhebungen aus Krankenakten zugrunde lagen (das sind: (Coultas et al. 1994; Fernandez Perez et al. 2010; Gribbin et al. 2006; Hodgson et al. 2002; Kornum et al. 2008; Meltzer and Noble 2008; orphanet 2011; Raghu et al. 2006). Daraus ergibt sich eine Spannweite von 14,0 bis 27,9/100.000 Personen für die Maßzahlen der IPF-Erkrankungshäufigkeit (beide Geschlechter; aus den Studien von Raghu et al. 2006 und Fernandez Perez et al. 2010 wurden dabei jeweils die engen Falldefinitionen berücksichtigt).

Als Basis der Berechnung wird das offizielle EU-Dokument aus der Ophanet Report Series vom Mai 2011 herangezogen, dass für IPF eine Prävalenz von 16,7/100.000 Personen angibt. (orphanet 2011)

Prävalenz: 16,7/100.000 Personen.

Inzidenz: 4,6 bis 9,0/100.000 Personenjahre.

Angewandt auf die Bevölkerung Deutschlands am 31.12.2009 von n = 81.802.300 (Statistisches Bundesamt 2011) ergibt sich für die Gesamtbevölkerung eine IPF-Fallzahl zwischen 13.661. Die Anzahl der Neuerkrankungen liegt demnach zwischen 3.763 und 7.362. Diese Zahlen ergeben sich rechnerisch aus den zuvor präsentierten Prävalenz – und Bevölkerungszahlen, und unterliegen natürlichen Schwankungsbreiten. Die der kalkulierten Patienten ist theoretisch und als Näherungswert der tatsächlichen Zahl der erkrankten Patienten zu verstehen, bildet jedoch gleichwohl eine erste Basis der nachfolgenden Berechnungen der Budgetauswirkungen.

Da Esbriet zur Behandlung von Erwachsenen mit leichter bis mittelschwerer idiopathischer pulmonaler Fibrose (IPF) zugelassen ist, sollten die Patienten mit schwerer IPF nicht in die zu behandelnde Population eingerechnet werden. Leider liegen keine aussagekräftigen und validen Daten vor, die eine Eingrenzung der IPF-Fallzahlen in mögliche

Schweregradeinteilungen wie ‚leicht‘ und ‚mittelschwer‘ erlauben. Als Einschlusskriterien in den klinischen Studien von Intermune wurde definiert, dass Patienten mit IPF

- am Einschlusstag und den Tag 1 (vor Randomisierung) einen prozentualen Anteil des Sollwerts der FVC von $\geq 50\%$ haben mussten;
- eine Veränderung der FVC zwischen Screening und Tag 1 $\leq 10\%$ relative Differenz sein musste;
- am Screening-Tag eine Hämoglobin (Hb)-korrigierte Kohlenmonoxid Diffusionskapazität/ Diffusionskapazität (DLCO) von $\geq 35\%$ des Sollwerts haben mussten, und dass
- keinen Hinweis auf Verbesserungen der hinsichtlich der Schwere der IPF Erkrankung im Jahr vor Studieneinschluss zeigen durften.

Zusätzlich waren eine ganze Reihe weiterer Ausschlusskriterien der Studienprotokolle einzuhalten, die insgesamt dazu führen, dass seitens der Zulassungsbehörden davon ausgegangen wird, dass nur leichte und mittelschwer erkrankte Patienten behandelt werden sollten (Abschnitt 9.3.2. der Studienprotokolle der Studien PIPF-004 und PIPF-006 von Intermune). Der Hersteller nimmt an, dass diese Patientengruppe ca. 60% der prävalenten IPF-Patienten umfasst.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

In der Literatur finden sich keine konsistenten Ergebnisse, die mit hinreichender Evidenz einen Anstieg oder ein Absinken der IPF-Häufigkeit in Deutschland erwarten lassen. Auf der Basis einer Datenbankauswertung des Health Improvements Networks in Großbritannien (Gribbin et al. 2006) zeigte sich ein Anstieg der IPF-Inzidenz: Über den Zeitraum von 1992 bis 2003 stieg die Neuerkrankungsrate um 11%. Dieser Trend war unabhängig von der Entwicklung der Alters- und Geschlechtsstruktur.

Kornum et al. (2008) sahen in einer Auswertung des dänischen Patientenregisters einen Rückgang der IPF-Inzidenzrate von 7,2/100.000 Personenjahre im Zeitraum 1995-2000 auf 5,3/1000.000 Personenjahre im Zeitraum 2001-2005. Die Autoren diskutieren als Erklärung einen möglichen Wechsel der Diagnosestellung, die zu spezifischeren (und damit selteneren) IPF-Diagnosen geführt haben können.

Ebenso sank in der aktuellen Studie von (Fernandez Perez et al. 2010) die Inzidenz signifikant im Zeitraum von 1979 bis 2005 von 13,7 auf 6,0/100.000 Personenjahre.

Inzidenz

Eine Änderung in der Inzidenz der Erkrankung kann resultieren aus

- a) einer Zu- oder Abnahme der Neuerkrankungsrate, beispielsweise durch Veränderung in der Prävalenz der auslösenden- oder Risikofaktoren. Für die IPF gibt es hierzu keine Hinweise.
- b) einer Verschiebung der Bevölkerungsstruktur. Da die IPF eine Erkrankung des höheren Lebensalters ist, würde sich - bei gleichen Inzidenzraten – eine höhere Fallzahl ergeben, wenn der Anteil älterer Personen zunimmt. Dieses ist angesichts der Bevölkerungsentwicklung (demographischer Wandel) für Deutschland zu erwarten,

wird sich in den nächsten 5 Jahren jedoch noch nicht in einer relevanten Größenordnung niederschlagen.

- c) einer Verbesserung der Nachweis-Rate. Diese kann zu einer Identifikation von mehr Fällen aufgrund einer Verbesserung der Sensitivität (Vermeidung von Falsch-Negativen) oder zu einer Verringerung der Fallzahl aufgrund höherer Spezifität der Diagnose (Vermeidung von Falsch-Positiven) führen. Hier ist für die IPF tendenziell eine Verbesserung der Spezifität und ein damit verbundener Rückgang der fälschlich dieser Untergruppe zugeordneten anderen interstitiellen Pneumonien zu erwarten.

Prävalenz

Eine Änderung der Prävalenz ergibt sich entweder aus

- a) der Änderung der Inzidenz oder
- b) der Änderung in der Überlebenszeit. Da vor der Einführung von Pirfenidon zur Behandlung der IPF bisher keine wirksame Therapie vorlag, war bis jetzt nicht von einer Prävalenzerhöhung wegen Sterblichkeitsreduktion auszugehen. Zwar zeigt sich unter Pirfenidon eine moderate Verlängerung der Überlebensdauer - eine Quantifizierung, ein signifikanter Effekt auf die Anzahl der mit Erkrankung lebenden behandlungsbedürftigen Patienten aufgrund längerer Überlebenszeit ist derzeit nicht absehbar.

Innerhalb der nächsten 5-Jahre ist keine wesentliche Änderung in Inzidenz und Prävalenz der IPF zu erwarten.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 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).

Tabelle 3-13: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Pirfenidon (Esbriet®)	5.949

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran.

Die Begründung der Fallzahlberechnung für GKV-Patienten entspricht der oben angeführten Abschätzung der Erkrankungsfälle für Deutschland: **Prävalenz:** 16,7/100.000 Personen / **Inzidenz:** 4,6 bis 9,0/100.000 Personenjahre. Bezugspopulation sind die 69.767.395 GKV-Versicherten (Pflichtmitglieder, freiwillige Mitglieder und Rentner) am Stichtag 1. Juli 2010 nach der KM6 Mitgliederstatistik. (Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2011) Ohne Betrachtung des Schweregrades liegt die Anzahl der GKV-Patienten, die laut epidemiologischer Berechnung eine Diagnose IPF haben müssten, bei 11.652.

Der Anteil der Patienten mit leichter bis mittelschwerer IPF kann wie beschrieben nur grob geschätzt werden, da klare Parameter der Einteilung fehlen. Der Hersteller geht von einem Anteil von ca. 60% leichter bis mittelschwerer IPF-Erkrankungsfälle aus. Theoretisch könnten ergo ca. 6.991 Patienten (11.652 x 60%) - vor Berücksichtigung der Ausschlusskriterien - von einer Behandlung profitieren. Davon abrechnen muss man den Anteil von ca. 14,9% der

Patienten, die aufgrund der Wechselwirkungen und Gegenanzeigen ausgeschlossen werden müssen: als grobe Anhaltspunkte zur zahlenmäßigen Abschätzung der nicht für IPF spezifisch vorliegenden Informationen kann hilfsweise der Anteil der Raucher, die trotz Krankheit weiterrauchen, herangezogen werden. Dieser beträgt laut Mikrozensus 2009 (Statistisches Bundesamt 2009) ca. 14,5%. Der Anteil der per Kontraindikation ausgeschlossenen schweren Nierenfunktionsstörung (glomeruläre Filtrationsrate $<30\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$) beträgt laut NHanes Studie in den USA 0,4%. (Coresh et al. 2007) Entsprechende stadienbezogene Zahlen für Deutschland fehlen. Insofern kann an Anteil von mindestens 14,9% der Erkrankungsfälle abgezogen werden, die aufgrund der Kontraindikationen und Gegenanzeigen nicht für eine Therapie mit Pirfenidon in Betracht kommen ($n=1.042$). Damit ergibt sich rein rechnerisch eine Zielpopulation von $n=5.949$. Es ist klar, dass sie natürlichen Schwankungsbreiten unterliegt, nicht als epidemiologisch exakt gelten kann, sondern nur einen Näherungswert für nachfolgende Betrachtungen liefert. Eine weitere Eingrenzung kann durch die übrigen Wechselwirkungen, Gegenanzeigen und Warnhinweise möglich sein, lässt sich aber schwer quantifizieren, und wird daher an dieser Stelle nicht vorgenommen.

Da es klar ist, dass die Nutzung jeder neuen Behandlung in der Patientenpopulation nur graduell umgesetzt werden wird, müssen die entsprechenden Penetrationsraten in den Berechnungen zur Budgetauswirkung berücksichtigt werden.

3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: 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
Pirfenidon (Esbriet®)	Erwachsene mit leichter bis mittelschwerer IPF	beträchtlicher Zusatznutzen	5.949

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Patientengruppen

Für die IPF existieren eine Reihe von individuellen klinischen Parametern, die gezeigt haben, dass sie individuelles Überleben vorhersagbar machen (Ley et al. 2011). Neben den klinischen (wie z.B. Alter, Raucher, Begleiterkrankungen), radiologischen (z.B. Ausmaß der Fibrose), physiologischen (z. B. Lungenfunktion, Belastungstests) und pathologischen (Histopathologie) Prädiktoren konnten so genannte Biomarker-Prädiktoren (aus Blut oder bronchoalveolärer Lavageflüssigkeit) identifiziert werden. Beispiele hierfür sind z.B. das Surfactant-Protein A und D (Greene et al. 1999), das Lungenkrebs-Glycoprotein KL-6 (Yokoyama et al. 2006) sowie Albumin (Zisman et al. 2009), gemessen im Blut und die Matrixmetalloproteinase MMP-3, -7, -8, -9 (McKeown et al. 2009), gemessen in der bronchoalveolären Lavageflüssigkeit. Den meisten dieser Biomarker-Prädiktoren kommt

jedoch bisher nur eine rein experimentelle und damit wenig bis keine Bedeutung für die klinische Praxis zu.

Im Überblick sind die bekannten Faktoren, die mit einer reduzierten Überlebenszeit korrelieren: Höheres Alter, Rauchervergangenheit, niedrigerer Body Mass Index (BMI), schwerere physiologische Beeinträchtigung, größere Ausdehnung der Erkrankung im radiologischen Befund, das Auftreten von Komplikationen und die Koexistenz von Begleiterkrankungen, insbesondere der pulmonalen arteriellen Hypertonie, eines Emphysems, oder das Vorliegen von Bronchialcarinomen. (Alakhras et al. 2007; Collard et al. 2003; King, Jr. et al. 2001; Nadrous et al. 2005)

In den zur Wirksamkeitsprüfung von Pirfenidon durchgeführten klinischen Studien existieren keine Patienten-Subgruppen.

Der Anteil der Patienten mit leichter bis mittelschwerer IPF kann wie beschrieben nur grob geschätzt werden, da klare Parameter der Einteilung fehlen. Der Hersteller geht von einem Anteil von ca. 60% leichter bis mittelschwerer IPF-Erkrankungsfälle aus, sowie von einem Anteil von ca. 14,9% der Patienten, die aufgrund der Wechselwirkungen und Gegenanzeigen ausgeschlossen werden müssen.

3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.4 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Bibliografische Literaturrecherche

Die systematische Literaturrecherche nach relevanten systematischen Übersichten wurde am 05.06.2011 wie folgt durchgeführt:

Tabelle 3-15: Bibliografische Literaturrecherche – Cochrane Central

Datenbankname	Cochrane Central (CCTR93)
Suchoberfläche	DIMDI
Datum der Suche	05.06.2010
Zeitsegment	01.03.2010 – 05.06.2011
Suchfilter	Klinische Studien nach Spagnolo et al. 2010 – Non-steroid agents in idiopathic pulmonary fibrosis

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	CCTR93	645086
2	CT D LUNG DISEASES, INTERSTITIAL OR CT D INTERSTITIAL LUNG DISEASE#	297
3	PULMONARY, ? FIBROS?.	570
4	INTERSTITIAL, ? PNEUMONIA?.	78
5	ALVEOLITI?	91
6	INTERSTITIAL, ? LUNG DISEASE#.	151
7	2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6	977
8	CT D AZATHIOPRINE	1206
9	CT D COLCHICINE	166
10	CT D CYCLOPHOSPHAMIDE	4453
11	CT D CYCLOSPORINE	2493
12	CT D RECEPTORS, CYTOKINE	1325
13	CT D METHOTREXATE	2941
14	CT D PENICILLAMINE	228
15	AZATHIOPRIN? OR COLCHICIN? OR CYCLOPHOSPHAMID? OR CYCLOSPORIN? OR CYTOKIN? OR INTERFERON? OR METHOTREXAT? OR PENICILLAMIN?	24222
16	8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15	25320
17	7 AND 16	182
18	17 AND PY=2010 TO 2011	5
19	check duplicates: unique in s=18	5

Tabelle 3-16: Bibliografische Literaturrecherche – Medline / Pubmed

Datenbankname	Medline/Pubmed (ME05)
Suchoberfläche	DIMDI
Datum der Suche	05.06.2010
Zeitsegment	01.03.2010 – 05.06.2011
Suchfilter	Klinische Studien nach Spagnolo et al. 2010 – Non-steroid agents in idiopathic pulmonary fibrosis

#	Suchbegriffe	Ergebnis
20	ME05	4803072
21	CT D LUNG DISEASES, INTERSTITIAL OR CT D INTERSTITIAL LUNG DISEASE#	7367
22	CT D PULMONARY FIBROSIS	2521
23	PULMONARY, ? FIBROS?.	5025
24	INTERSTITIAL, ? PNEUMONIA?.	1615
25	ALVEOLITI?	691
26	INTERSTITIAL, ? LUNG DISEASE#.	2932
27	21 OR 22 OR 23 OR 24 OR 25 OR 26	12599
28	CT D AZATHIOPRINE	1738
29	CT D COLCHICINE	1257
30	CT D CYCLOPHOSPHAMIDE	7225
31	CT D CYCLOSPORINE	5805
32	CT D CYTOKINES	150936
33	CT D INTERFERON?	31842
34	CT D METHOTREXATE	5133
35	CT D PENICILLAMINE	642
36	AZATHIOPRIN? OR COLCHICIN? OR CYCLOPHOSPHAMID? OR CYCLOSPORIN? OR CYTOKIN? OR INTERFERON? OR METHOTREXAT? OR PENICILLAMIN?	151479
37	28 OR 29 OR 30 OR 31 OR 32 OR 33 OR 34 OR 35 OR 36	221690
38	27 AND 37	2350
39	38 AND RD=01.03.2010 TO 05.06.2011	546
40	39 AND DT=CLINICAL TRIAL#	19
41	check duplicates: unique in s=40;state=update	14
42	39 AND STA=ALERT	92
43	42 AND (RANDOM? OR PLACEBO# OR CONTROLLED)	6
44	check duplicates: unique in s=43;state=update	6
45	42 AND (TRIAL OR STUDY)/TI	5
46	check duplicates: unique in s=45;state=update	3
47	42 AND (TRIAL# OR STUDY)/AB	42
48	check duplicates: unique in s=47;state=update	35
49	39 AND (RANDOM? OR PLACEBO? OR CONTROLLED)/AB	36
50	39 AND (RANDOM? OR PLACEBO? OR CONTROLLED)/TI	5
51	49 OR 50	36
52	check duplicates: unique in s=51;state=update	21

Tabelle 3-17: Bibliografische Literaturrecherche – Embase

Datenbankname	Embase (EM05)
Suchoberfläche	DIMDI
Datum der Suche	05.06.2010
Zeitsegment	01.03.2010 – 05.06.2011
Suchfilter	Klinische Studien nach Spagnolo et al. 2010 – Non-steroid agents in idiopathic pulmonary fibrosis

#	Suchbegriffe	Ergebnis
53	EM05	5334984
54	CT D INTERSTITIAL LUNG DISEASE#	11147
55	CT D PULMONARY FIBROSIS	10061
56	PULMONARY, ? FIBROS?.	4824
57	INTERSTITIAL, ? PNEUMONIA?.	3516
58	ALVEOLITI?	3285
59	INTERSTITIAL, ? LUNG DISEASE#.	3723
60	54 OR 55 OR 56 OR 57 OR 58 OR 59	19607
61	CT D AZATHIOPRINE OR CT D AZATHIOPRINE DERIVATIVE#	20083
62	CT D COLCHICINE OR CT D COLCHICINE DERIVATIVE#	4884
63	CT D CYCLOPHOSPHAMIDE OR CT D CYCLOPHOSPHAMIDE DERIVATIVE#	43925
64	CT D CYCLOSPORINE	19598
65	CT D CYTOKINE#	303438
66	CT D METHOTREXATE OR CT D METHOTREXATE DERIVATIVE#	36081
67	CT D PENICILLAMINE OR CT D PENICILLAMINE DERIVATIVE#	2397
68	CT D INTERFERON?	121184
69	AZATHIOPRIN? OR COLCHICIN? OR CYCLOPHOSPHAMID? OR CYCLOSPORIN? OR CYTOKIN? OR INTERFERON? OR METHOTREXAT? OR PENICILLAMIN?	269470
70	61 OR 62 OR 63 OR 64 OR 65 OR 66 OR 67 OR 68 OR 69	414362
71	60 AND 70	7160
72	71 AND RD=01.03.2010 TO 05.06.2011	1690
73	72 NOT SU=MEDLINE	1576
74	73 AND (RANDOMI? OR PLACEBO? OR CONTROLLED)/TI	9
75	73 AND (RANDOMI? OR PLACEBO? OR CONTROLLED)/AB	89
76	73 AND (STUDY OR TRIAL)/TI	55
77	(61 OR 62 OR 63 OR 64 OR 65 OR 66 OR 67 OR 68)/CLINICAL TRIAL#	19007
78	73 AND 77	173
79	74 OR 75 OR 76 OR 78	262
80	79 AND (RANDOMI? OR PLACEBO? OR CONTROLLED)	185
81	80 NOT CT=REVIEW	97

#	Suchbegriffe	Ergebnis
82	81 NOT CT=NEWS	97
83	82 NOT CT=EDITORIAL#	95
84	check duplicates: unique in s=83;state=update	78

Tabelle 3-18: Bibliografische Literaturrecherche – Cochrane Central, Medline/Pubmed, Embase, Biosis

Datenbankname	Cochrane Central (CCTR93) Medline/Pubmed (ME05) Embase (EM05) (Biosis BA00)
Suchoberfläche	DIMDI
Datum der Suche	05.06.2010
Zeitsegment	01.03.2010 – 05.06.2011
Suchfilter	Klinische Studien nach Spagnolo et al. 2010 – Non-steroid agents in idiopathic pulmonary fibrosis

#	Suchbegriffe	Ergebnis
85	CCTR93; ME05; EM05; BA00	17829834
86	CT D INTERSTITIAL LUNG DISEASE# OR CT D PULMONARY FIBROSIS	31181
87	PULMONARY, ? FIBROS?.	15891
88	ALVEOLITI?	5076
89	INTERSTITIAL, ? LUNG DISEASE#.	8585
90	INTERSTITIAL, ? PNEUMONIA?.	6821
91	86 OR 87 OR 88 OR 89 OR 90	41583
92	CT D PIRFENIDON?	628
93	PIRFENIDON?	781
94	92 OR 93	781
95	91 AND 94	362
96	95 AND RD=01.03.2010 TO 05.06.2011	99
97	96 AND PY=2010 TO 2011	88
98	97 NOT SU=MEDLINE	86
99	98 AND (RANDOMIS? OR PLACEBO? OR CONTROLLED)	38
100	98 AND (STUDY OR TRIAL)/TI	4
101	99 OR 100	40
102	check duplicates: unique in s=101;state=update	25
103	102 NOT (CT=REVIEW OR DT=REVIEW OR REVIEW?/TI)	12
104	103 NOT CT=ANIMAL#	12
105	95 AND BASE=CCTR93 AND PY=2010 TO 2011	6
106	check duplicates: unique in s=105;state=update	5

Handrecherche

- Zur Identifikation der Anzahl der GKV-Patienten anhand einer aktuellen Mitgliederstatistik: Handsuche auf den Internetseiten des Bundesministeriums für Gesundheit (www.bmg.bund.de) mit der Suchstrategie „Mitgliederstatistik“.
- Informationsbeschaffung zu Bevölkerungszahlen und Bevölkerungsentwicklung der Bundesrepublik Deutschland: Handsuche auf den Internetseiten des Statistischen Bundesamtes (<http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms>) mit der Suchstrategie „Bevölkerungsstand“ und „Vorausberechnung Bevölkerung“.
- Informationsbeschaffung zur Abschätzung epidemiologischer Parameter (Prävalenz, Inzidenz und Mortalität der IPF:

PubMed Recherche am 16.3.2011

(((((("idiopathic pulmonary fibrosis"[Title/Abstract]) OR "idiopathic interstitial pneumonia"[Title/Abstract]) OR "desquamative interstitial pneumonia"[Title/Abstract]) OR "cryptogenic fibrosing alveolitis"[Title/Abstract])) OR "interstitial lung disease"[Title/Abstract]) OR "interstitial lung diseases"[Title/Abstract] Limits: Humans, English, German

AND

(((((epidemiology) OR prevalence[Title/Abstract]) OR incidence[Title/Abstract]) OR "mortality"[Title/Abstract]) OR register[Title/Abstract]) OR registry[Title/Abstract]) OR "cohort study"[Title/Abstract]) OR "cohort-study"[Title/Abstract] Limits: Humans, English, German

Treffer = 1.085

- Titel und Abstract_Screening: Ausschluss von 1.022 nicht relevanten Publikationen
- Volltext-Screening von 63 Publikationen
- Ausschluss von 48 nicht relevanten Publikationen
 - 19 relevante Publikation (darunter 11 Studien mit Originaldaten)
- Eine Handsuche auf der Basis der Referenzen in den Publikationen aus der PubMed Recherche erbrachte keine zusätzlichen Studien mit Originaldaten.
 - Handsuche auf der Basis der Referenzen in den Publikationen aus der PubMed Recherche:
 - Abstract-Screening von 46 Publikationen
 - Ausschluss von 28 nicht relevanten Publikationen

- Volltext-Screening von 18 Publikationen
 - 13 relevante Publikationen
- Abgleich mit Ergebnissen der PubMed Recherche: 13 Duplikate
- Fazit: 19 relevante Publikationen

3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

Alakhras, M., Decker, P.A., Nadrous, H.F., Collazo-Clavell, M., & Ryu, J.H. 2007. Body mass index and mortality in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*, 131, (5) 1448-1453 available from: PM:17400656

Ref ID: 33

ATS / ERS 2000. 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*, 161, (2 Pt 1) 646-664 available from: PM:10673212

Ref ID: 08

ATS/ERS 2002. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med*, 165, (2) 277-304 available from: PM:11790668

Ref ID: 01

ATS/ERS, Raghu, G., Collard, H.R., Egan, J.J., Martinez, F.J., Behr, J., Brown, K.K., Colby, T.V., Cordier, J.F., Flaherty, K.R., Lasky, J.A., Lynch, D.A., Ryu, J.H., Swigris, J.J., Wells, A.U., Ancochea, J., Bouros, D., Carvalho, C., Costabel, U., Ebina, M., Hansell, D.M., Johkoh, T., Kim, D.S., King, T.E., Jr., Kondoh, Y., Myers, J., Muller, N.L., Nicholson, A.G., Richeldi, L., Selman, M., Dudden, R.F., Griss, B.S., Protzko, S.L., & Schunemann, H.J. 2011. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med*, 183, (6) 788-824 available from: PM:21471066

Ref ID: 06

Behr, J., Demedts, M., Buhl, R., Costabel, U., Dekhuijzen, R.P., Jansen, H.M., MacNee, W., Thomeer, M., Wallaert, B., Laurent, F., Nicholson, A.G., Verbeken, E.K., Verschakelen, J., Flower, C.D., Petruzzelli, S., De, V.P., van den Bosch, J.M., Rodriguez-Becerra, E., Lankhorst, I., Sardina, M., & Boissard, G. 2009. Lung function in idiopathic pulmonary fibrosis--extended analyses of the IFIGENIA trial. *Respir Res*, 10, 101 available from: PM:19860915

Ref ID: 16

Bradley, B., Branley, H.M., Egan, J.J., Greaves, M.S., Hansell, D.M., Harrison, N.K., Hirani, N., Hubbard, R., Lake, F., Millar, A.B., Wallace, W.A., Wells, A.U., Whyte, M.K., & Wilsher, M.L. 2008. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. *Thorax*, 63 Suppl 5, v1-58 available from: PM:18757459

Ref ID: 09

Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Zahlen und Fakten zur gesetzlichen Krankenversicherung. Mitgliederstatistik KM6, Tabelle 1 . <http://www.bmg.bund.de> . 2011.

Ref ID: 27

Ref Type: Online Source

Collard, H.R., King, T.E., Jr., Bartelson, B.B., Vourlekis, J.S., Schwarz, M.I., & Brown, K.K. 2003. Changes in clinical and physiologic variables predict survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 168, (5) 538-542 available from: PM:12773325

Ref ID: 34

Coresh, J., Selvin, E., Stevens, L.A., Manzi, J., Kusek, J.W., Eggers, P., Van, L.F., & Levey, A.S. 2007. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA*, 298, (17) 2038-2047 available from: PM:17986697

Ref ID: 39

Coultas, D.B., Zumwalt, R.E., Black, W.C., & Sobonya, R.E. 1994. The epidemiology of interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med*, 150, (4) 967-972 available from: PM:7921471

Ref ID: 10

Demedts, M., Behr, J., Buhl, R., Costabel, U., Dekhuijzen, R., Jansen, H.M., MacNee, W., Thomeer, M., Wallaert, B., Laurent, F., Nicholson, A.G., Verbeke, E.K., Verschakelen, J., Flower, C.D., Capron, F., Petruzzelli, S., De, V.P., van den Bosch, J.M., Rodriguez-Becerra, E., Corvasce, G., Lankhorst, I., Sardina, M., & Montanari, M. 2005. High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N.Engl.J Med*, 353, (21) 2229-2242 available from: PM:16306520

Ref ID: 15

du Bois, R.M. 2010. Strategies for treating idiopathic pulmonary fibrosis. *Nat.Rev Drug Discov.*, 9, (2) 129-140 available from: PM:20094055

Ref ID: 02

Fernandez Perez, E.R., Daniels, C.E., Schroeder, D.R., St, S.J., Hartman, T.E., Bartholmai, B.J., Yi, E.S., & Ryu, J.H. 2010. Incidence, prevalence, and clinical course of idiopathic pulmonary fibrosis: a population-based study. *Chest*, 137, (1) 129-137 available from: PM:19749005

Ref ID: 04

Greene, K.E., Wright, J.R., Steinberg, K.P., Ruzinski, J.T., Caldwell, E., Wong, W.B., Hull, W., Whitsett, J.A., Akino, T., Kuroki, Y., Nagae, H., Hudson, L.D., & Martin, T.R. 1999. Serial changes in surfactant-associated proteins in lung and serum before and after onset of ARDS. *Am J Respir Crit Care Med*, 160, (6) 1843-1850 available from: PM:10588595

Ref ID: 29

Gribbin, J., Hubbard, R.B., Le, J., I, Smith, C.J., West, J., & Tata, L.J. 2006. Incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis in the UK. *Thorax*, 61, (11) 980-985 available from: PM:16844727

Ref ID: 22

Gunther, A., Markart, P., Eickelberg, O., & Seeger, W. 2006. Lungenfibrosen – ein therapeutisches Dilemma. *Med Klin (Munich)*, 101, (4) 308-312 available from: PM:16607487

Ref ID: 03

Hodgson, U., Laitinen, T., & Tukiainen, P. 2002. Nationwide prevalence of sporadic and familial idiopathic pulmonary fibrosis: evidence of founder effect among multiplex families in Finland. *Thorax*, 57, (4) 338-342 available from: PM:11923553

Ref ID: 12

Hospenthal, M.A. 2006. Diagnosis and management of idiopathic pulmonary fibrosis: Implications for respiratory care. *Respir Care*, 51, (4) 382-391 available from: PM:16563193

Ref ID: 07

Hubbard, R., Johnston, I., Coultas, D.B., & Britton, J. 1996. Mortality rates from cryptogenic fibrosing alveolitis in seven countries. *Thorax*, 51, (7) 711-716 available from: PM:8882078

Ref ID: 11

Karakatsani, A., Papakosta, D., Rapti, A., Antoniou, K.M., Dimadi, M., Markopoulou, A., Latsi, P., Polychronopoulos, V., Birba, G., Ch, L., & Bouros, D. 2009. Epidemiology of interstitial lung diseases in Greece. *Respir Med*, 103, (8) 1122-1129 available from: PM:19345567

Ref ID: 25

King, T.E., Jr., Tooze, J.A., Schwarz, M.I., Brown, K.R., & Cherniack, R.M. 2001. Predicting survival in idiopathic pulmonary fibrosis: scoring system and survival model. *Am J Respir Crit Care Med*, 164, (7) 1171-1181 available from: PM:11673205

Ref ID: 35

Kornum, J.B., Christensen, S., Grijota, M., Pedersen, L., Wogelius, P., Beiderbeck, A., & Sorensen, H.T. 2008. The incidence of interstitial lung disease 1995-2005: a Danish nationwide population-based study. *BMC Pulm Med*, 8, 24 available from: PM:18983653

Ref ID: 24

Ley, B., Collard, H.R., & King, T.E., Jr. 2011. Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 183, (4) 431-440 available from: PM:20935110

Ref ID: 28

Martinez, F.J., Safrin, S., Weycker, D., Starko, K.M., Bradford, W.Z., King, T.E., Jr., Flaherty, K.R., Schwartz, D.A., Noble, P.W., Raghu, G., & Brown, K.K. 2005. The clinical course of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern.Med*, 142, (12 Pt 1) 963-967 available from: PM:15968010

Ref ID: 05

McKeown, S., Richter, A.G., O'Kane, C., McAuley, D.F., & Thickett, D.R. 2009. MMP expression and abnormal lung permeability are important determinants of outcome in IPF. *Eur Respir J*, 33, (1) 77-84 available from: PM:18829682

Ref ID: 32

Meltzer, E.B. & Noble, P.W. 2008. Idiopathic pulmonary fibrosis. Orphanet.J Rare.Dis, 3, 8 available from: PM:18366757

Ref ID: 17

Merck 2010. Decortin H Tabletten. Fachinfo

Ref ID: 13

Nadrous, H.F., Pellikka, P.A., Krowka, M.J., Swanson, K.L., Chaowalit, N., Decker, P.A., & Ryu, J.H. 2005. Pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Chest, 128, (4) 2393-2399 available from: PM:16236900

Ref ID: 36

Ohno, S., Nakaya, T., Bando, M., & Sugiyama, Y. 2008. Idiopathic pulmonary fibrosis--results from a Japanese nationwide epidemiological survey using individual clinical records. Respirology., 13, (6) 926-928 available from: PM:18657060

Ref ID: 23

orphanet. Das Portal für seltene Krankheiten und Orphan Drugs; Orphanet Report Series. http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf . 2011.

Ref ID: 37

Ref Type: Online Source

Raghu, G., Weycker, D., Edelsberg, J., Bradford, W.Z., & Oster, G. 2006. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med, 174, (7) 810-816 available from: PM:16809633

Ref ID: 21

Richeldi, L., Davies, H.R., Spagnolo, P., & Luppi, F. 2010. Corticosteroids for idiopathic pulmonary fibrosis. Cochrane Library 2010 (2)

Ref ID: 14

Schweisfurth, H., Kieslich, C., Satake, N., Loddenkemper, R., Schonfeld, N., Mader, I., Treutler, D., Matthiessen, W., Schmidt, C., Leonhardt, P., Siemon, G., deWall, N., Gereke, U., & Costabel, U. 2003. Wie werden interstitielle Lungenerkrankungen in Deutschland diagnostiziert? Ergebnisse des wissenschaftlichen Registers zur Erforschung von interstitiellen Lungenerkrankungen („Fibroseregister“) der WATL. Pneumologie, 57, (7) 373-382 available from: PM:12861493

Ref ID: 20

Scott, J., Johnston, I., & Britton, J. 1990. What causes cryptogenic fibrosing alveolitis? A case-control study of environmental exposure to dust. BMJ, 301, (6759) 1015-1017 available from: PM:2249047

Ref ID: 18

Statistisches Bundesamt. Gesamtbevölkerung. <http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms> . 24-3-2011.

Ref ID: 26

Ref Type: Online Source

Statistisches Bundesamt. Mikrozensus 2009.
<http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Content/Publikationen/Fachveroeffentlichungen/Gesundheit/Gesundheitszustand/Rauchgewohnheiten5239004099004,property=file.pdf> . 2009.

Ref ID: 38

Ref Type: Online Source

Thomeer, M.J., Costabe, U., Rizzato, G., Poletti, V., & Demedts, M. 2001. Comparison of registries of interstitial lung diseases in three European countries. *Eur Respir J Suppl*, 32, 114s-118s available from: PM:11816817

Ref ID: 19

Yokoyama, A., Kondo, K., Nakajima, M., Matsushima, T., Takahashi, T., Nishimura, M., Bando, M., Sugiyama, Y., Totani, Y., Ishizaki, T., Ichiyasu, H., Suga, M., Hamada, H., & Kohno, N. 2006. Prognostic value of circulating KL-6 in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology.*, 11, (2) 164-168 available from: PM:16548901

Ref ID: 30

Zisman, D.A., Kawut, S.M., Lederer, D.J., Belperio, J.A., Lynch, J.P., III, Schwarz, M.I., Tayek, J.A., Reuben, D.B., & Karlamangla, A.S. 2009. Serum albumin concentration and waiting list mortality in idiopathic interstitial pneumonia. *Chest*, 135, (4) 929-935 available from: PM:19017875

Ref ID: 31

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen (z. B. Zyklen, Episoden) pro Patient pro Jahr an (bei kontinuierlicher Behandlung ist in der Spalte „Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr“ „kontinuierlich“ anzugeben). Geben Sie jeweils auch die Behandlungsdauer in Tagen an (bei kontinuierlicher Behandlung: 365 Tage bei täglicher Behandlung, 182 bei zweitäglicher Behandlung etc.; sonst Angabe als Mittelwert und Spannweite) an. Fügen Sie für jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungs- dauer je Behandlung (Tage)
Pirfenidon (Esbriet®)	Erwachsene mit leichter bis mittelschwerer IPF	3 mal täglich	Kontinuierlich	365

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Behandlungsmodus

Nach einer 14-tägigen Aufdosierung (Tag 1 bis 7: eine Kapsel 3 x täglich (801 mg/Tag) und Tag 8 bis 14: 2 x täglich (1602 mg/Tag)) sollte die Dosis von Pirfenidon für Patienten mit leichter bis mittelschwerer IPF drei 267-mg-Kapseln dreimal täglich betragen. Eine höhere Dosierung wird für keinen Patienten empfohlen. (EMA 2011) Eine Dosierung von 1197mg/Tag ist ebenfalls nicht in Deutschland zugelassen. Diese Dosierungsempfehlung wurde aus dem klinischen Studienprogramm gezogen.

Behandlungsdauer

Die Behandlungsdauer mit Pirfenidon ist kontinuierlich, somit 365 Tage im Jahr. Wie oben beschrieben muss die 2403 mg-Dosis Pirfenidon täglich in drei Teilen eingenommen werden.

Die durchschnittliche Tagesdosis der kontrollierten Studien ist in Tabelle 3-20 dargestellt und beträgt für die in Deutschland zugelassene Dosierung (2403 mg/Tag) unter Berücksichtigung der tatsächlich gemessenen Medikamenteneinnahme 2087 mg/Tag. Dies entspricht ca. 86,8% der empfohlenen Dosierung. Der Median von 2301 mg/Tag liegt bei 95,8% der empfohlenen Dosierung.

Die durchschnittliche Dosis wurde berechnet als Anzahl der Kapseln multipliziert mit den Milligramm pro Kapsel dividiert durch die Dauer der Behandlung in Tagen. Die initiale Titrationsperiode wurde dabei nicht berücksichtigt. Die große Mehrheit der Patienten hat die empfohlene Dosis eingenommen. In Tabelle 3-20 ist zudem ersichtlich, dass in den klinischen Studien 63,6% der Patienten Pirfenidon in einer durchschnittlichen Tagesdosis von >2200 mg/Tag bis \leq 2600 mg/Tag erhalten.

Tabelle 3-20: Insgesamt durchschnittliche Tagesdosis der Pirfenidon Behandlung in den randomisierten Studien: PIPF-004 und PIPF-006 (Tabelle 2 des EU Risk Management Plans) (Intermune 2010)

	Pirfenidon 1197 mg/Tag (N=87)	Pirfenidon 2403 mg/Tag (N=345)	Pirfenidon Gesamt (N=432)
Durchschnittliche Tagesdosis (mg)			
n	87	343*	430*
Durchschnitt	1076,8	2086,6	1882,3
Standardabweichung	177,04	451,37	577,61
Median	1151,8	2300,5	2206,5
Min bis Max	355 bis 1197	25 bis 2456	25 bis 2456
Fehlend	0	2	2
Zahl der Patienten mit durchschnittlicher Tagesdosis, n (%)			
> 0 ≤ 1000 mg/ Tag	18 (20,7 %)	15 (4,4 %)	33 (7,7 %)
> 1000 bis ≤ 1400 mg/ Tag	69 (79,3 %)	17 (5,0 %)	86 (20,0 %)
> 1400 bis ≤ 1800 mg/ Tag	0	36 (10,5 %)	36 (8,4 %)
> 1800 bis ≤ 2200 mg/ Tag	0	57 (16,6 %)	57 (13,3 %)
> 2200 bis ≤ 2600 mg/ Tag	0	218 (63,6 %)	218 (50,7 %)
> 2600/ Tag	0	0	0
Missing	0	2	2

* Daten von je 2 Patienten nicht verfügbar

In Tabelle 3-21 ist zudem ersichtlich, dass insgesamt über 80% der Patienten mehr als 66 Wochen ihre Studienmedikation erhalten haben. 42,9% der Patienten in den Studien PIPF-004 und PIPF-006 nehmen die Studienmedikation mehr als 66 Wochen und bis zu 78 Wochen ein, und 40,3% der Patienten werden mehr als 78 Wochen bis zu 114 Wochen mit 2403 mg Pirfenidon pro Tag behandelt.

Die durchschnittliche Behandlungsdauer der kontrollierten Studien beträgt 73,0 Wochen für die Gruppe der Patienten mit zugelassener Pirfenidon-Dosierung, und die mittlere Behandlungsdauer derselben Gruppe beträgt 73,4 Wochen.

Tabelle 3-21: Gesamter Zeitraum der Pirfenidon Behandlung in den randomisierten Studien: PIPF-004 und PIPF-006 (Tabelle 1 des EU Risk Management Plans) (Intermune 2010)

	Pirfenidon 1197 mg/Tag (N=87)	Pirfenidon 2403 mg/Tag (N=345)	Pirfenidon Gesamt (N=432)
Zeitraum der Studienbehandlung (Wochen)			
n	87	345	432
Durchschnitt	73,0	73,0	73,0
Standardabweichung	19,69	22,56	21,99
Median	72,7	73,4	73,1
Min bis Max	13 bis 109	2 bis 118	2 bis 118
Gesamt (Durchschnitt x n) Patientenwochen	6351	25185	31536
Gesamt Patientenjahre (gesamte Wochen/52)	122,1	484,3	606,5
Zahl der Patienten auf Studientherapie, n (%)			
>0 bis < 2 Wochen	0	2 (0,6 %)	2 (0,5 %)
2 bis < 6 Wochen	0	3 (0,9 %)	3 (0,7 %)
6 bis < 18 Wochen	1 (1,1 %)	11 (3,2 %)	12 (2,8 %)
18 bis < 30 Wochen	4 (4,6 %)	16 (4,6 %)	20 (4,6 %)
30 bis < 42 Wochen	4 (4,6 %)	6 (1,7 %)	10 (2,3 %)
42 bis < 54 Wochen	2 (2,3 %)	7 (2,0 %)	9 (2,1 %)
54 bis < 66 Wochen	2 (2,3 %)	11 (3,2 %)	13 (3,0 %)
66 bis < 78 Wochen*	41 (47,1 %)	148 (42,9 %)	189 (43,8 %)
78 bis < 114 Wochen*	33 (37,9 %)	139 (40,3 %)	172 (39,8 %)
≥ 114 Wochen*	0	2 (0,6 %)	2 (0,5 %)

* Obligatorisches Studienende 72 Wochen. Patienten wurden länger als 72 Wochen behandelt, wenn sie früh randomisiert wurden und bis last patient last visit weiterbehandelt wurden, um in die PIPF-012 Studie eingeschlossen werden zu können.

Werden zusätzlich die offenen Verlängerungsstudien berücksichtigt, beträgt die tatsächlich gemessene Medikamenteneinnahme in dieser Population durchschnittlich ca. 2007 mg/Tag entsprechend ca. 83,5% der empfohlenen Dosierung bei einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von 75,1 Wochen.

Tabelle 3-22: Insgesamt durchschnittliche Tagesdosis bei der Patientenpopulation, die an den Studien PIPF-004, PIPF-006, PIPF-002 und PIPF-012 teilgenommen hat. (Tabelle 8 des EU Risk Management Plan) (Intermune 2010)

	Pirfenidon Patienten (N = 789)
Durchschnittliche Tagesdosis (mg)	
n	785*
Durchschnitt	2007
Standardabweichung	542,61
Median	2249,4
Min bis Max	25 bis 4087
Fehlend	4
Zahl der Patienten mit einer durchschnittlichen Tagesdosis, n (%)	
> 0 ≤ 1000 mg/ Tag	44 (5,6 %)
> 1000 bis ≤ 1400 mg/ Tag	91 (11,6 %)
> 1400 bis ≤ 1800 mg/ Tag	86 (11,0 %)
> 1800 bis ≤ 2200 mg/ Tag	120 (15,3 %)
> 2200 bis ≤ 2600 mg/ Tag	425 (54,1 %)
> 2600	19 (2,4 %)
Fehlend	4

* Daten von 4 Patienten nicht verfügbar

Die mittlere Tagesdosis der kontrollierten und offenen Studien ist in Tabelle 3-23 dargestellt und beträgt für die in Deutschland zugelassene Dosierung (2403 mg/Tag) unter Berücksichtigung der tatsächlich gemessenen Medikamenteneinnahme 2249 mg/Tag. Dies entspricht ca. 93,6% der empfohlenen Dosierung. Die mittlere Behandlungsdauer ist 83,6 Wochen (Tabelle 7 des EU Risk Management Plans). (Intermune 2010)

Tabelle 3-23: Exposition gegenüber Pirfenidon je nach gesamter Dauer und durchschnittlicher Tagesdosis erweitert um die Pirfenidon Patienten Gruppe: PIPF-004, PIPF-006, PIPF-002, PIPF-012

Zeitraum (Wochen)	Patientenanzahl, n (%)					
	Durchschnittliche Tagesdosis (mg)					
	> 0 bis ≤ 1000	> 1000 bis ≤ 1400	> 1400 bis ≤ 1800	> 1800 bis ≤ 2200	> 2200 bis ≤ 2600	> 2600
> 0 bis < 2	0	0	0	0	0	0
2 bis < 6	1 (0,1 %)	1 (0,1 %)	2 (0,3 %)	0	8 (1,0 %)	0
6 bis < 18	4 (0,5 %)	6 (0,8 %)	5 (0,6 %)	5 (0,6 %)	17 (2,2 %)	1 (0,1 %)
18 bis < 30	6 (0,8 %)	12 (1,5 %)	8 (1,0 %)	20 (2,5 %)	117 (14,9 %)	1 (0,1 %)
30 bis < 42	5 (0,6 %)	10 (1,3 %)	12 (1,5 %)	9 (1,1 %)	88 (11,2 %)	1 (0,1 %)
42 bis < 54	3 (0,4 %)	1 (0,1 %)	1 (0,1 %)	0	5 (0,6 %)	2 (0,3 %)
54 bis < 66	2 (0,3 %)	3 (0,4 %)	1 (0,1 %)	1 (0,1 %)	5 (0,6 %)	1 (0,1 %)
66 bis < 78	3 (0,4 %)	2 (0,3 %)	2 (0,3 %)	2 (0,3 %)	6 (0,8 %)	1 (0,1 %)
78 bis < 114	16 (2,0 %)	32 (4,1 %)	40 (5,1 %)	52 (6,6 %)	96 (12,2 %)	3 (0,4 %)
≥ 114	4 (0,5 %)	24 (3,0 %)	15 (1,9 %)	31 (3,9 %)	83 (10,6 %)	9 (1,1 %)
Gesamt (jeder Zeitraum)*	44 (5,6 %)	91 (11,6 %)	86 (11,0 %)	120 (15,3 %)	425 (54,1 %)	19 (2,4 %)

*Daten von 4 Patienten nicht verfügbar

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-24 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-19). Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-24: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Pirfenidon (Esbriet®)	Erwachsene mit leichter bis mittelschwerer IPF	365

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-25 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie als DDD (Defined Daily Dose) an. 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 3-25: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Pirfenidon (Esbriet®)	745,5 Gramm

*2403 mg/Tag x 365 Tage x 85% Complianc. Eine DDD ist bisher nicht offiziell festgelegt.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-25 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Seitens der WHO ist derzeit keine offizielle DDD festgesetzt worden. Der Hersteller hat keine DDD beantragt.

Die Standarddosis beträgt 2403mg/Tag, die sich auch für eine DDD-Festsetzung anbietet.

Wenn die im EU Risk-Management-Plan angegebene Compliancerate von 85% für den praxisrelevanten Verbrauch angenommen wird (vgl. Abschnitt 3.3.1), ergibt sich ein durchschnittlicher Tagesverbrauch von 2043 mg/Tag.

Das durchschnittliche Gewicht der in der Studie PIPF-004 randomisierten Patienten, die Pirfenidon in einer Dosierung von 2403 mg pro Tag bekamen, betrug 91,3 kg bei Männern und 77,0 kg bei Frauen. Die entsprechende tägliche Dosis von Pirfenidon lag somit zwischen 26,3 und 31,2 mg/kg. (Intermune 2009b) In der Studie PIPF-006 war das durchschnittliche Gewicht der randomisierten Patienten, die Pirfenidon in einer Dosierung von 2403 mg/Tag bekamen, 95,4 kg bei Männern und 76,6 kg bei Frauen. Die entsprechende tägliche Dosis von Pirfenidon lag somit zwischen 25,2 und 31,4 mg/kg. (Intermune 2009a)

In der SP3 Studie betrug das durchschnittliche Gewicht der randomisierten Patienten, die Pirfenidon in einer Dosierung von 1800 mg pro Tag bekamen, 63,2 kg und somit 28,5 mg/kg. (Shionogi 2007)

Tabelle 3-26: Übersicht der durchschnittlichen Dosierung von Pirfenidon in den Phase 3 Studien

	PIPF-004	PIPF-006	SP3
Dosierung	2403 mg/Tag	2403 mg/Tag	1800 mg/Tag
Anzahl Patienten	174	171	108
Anzahl Männer	118	123	85
Anzahl Frauen	56	48	23
Durchschnittliches Gewicht (kg)			
Männer	91,3	95,4	63,2
Frauen	77,0	76,6	
Tägliche Dosis Pirfenidon (mg) pro Kilogramm Körpergewicht			
Männer	31,2	31,4	28,5
Frauen	26,3	25,2	

Die Studienergebnisse nach Anzahl der Studienteilnehmer des Phase-3-Studienprogramms ins Verhältnis gesetzt ergeben eine DDD von 2056 mg bei einem Körpergewicht von 70 kg.

Tabelle 3-27: Berechnung des durchschnittlichen Tagesverbrauchs für Pirfenidon

	PIPF004	PIPF006	SP3
Frauen [mg/Kg KGW]	26,3	25,2	
Männer [mg/Kg KGW]	31,2	31,4	
Gewichtet M/F [mg/Kg KGW]	29,6	29,7	28,5
Gewichtet PIPF-004, PIPF-006, SP3 [mg/Kg KGW]			29,4
Standardisiertes Körpergewicht laut WHO (70 kg)			
Durchschnittlicher Tagesverbrauch [mg]			2.056

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

Geben Sie in Tabelle 3-28 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. 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 genannten Rabatte) anzugeben. 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.

Tabelle 3-28: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten (Apothekenabgabepreis 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
Pirfenidon (Esbriet®)	Preise 2011	Preise 2011
	901,90 (267mg, Hartkapsel, 63 (1 x 21 und 1 x 42) Kapseln)	779,08
	3.464,12 (267mg, Hartkapsel, 252 (4 x 63) Kapseln)	2.985,46
	2.967,03 (267mg, Hartkapsel, 270 Kapseln)	2.967,03
	Preise 2012	Preise 2012
	885,79 (267mg, Hartkapsel, 63 (1 x 21 und 1 x 42) Kapseln)	762,97
3.450,22 (267mg, Hartkapsel, 252 (4 x 63) Kapseln)	2.995,09	
2.967,03* (267mg, Hartkapsel, 270 Kapseln)	2.967,03*	

*Herstellerabgabepreis ohne MwSt., da ausschließlich als Anstaltspackung angeboten

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-28 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße entsprechen den Angaben zu Pirfenidon in der Produktinformation gemäß EPAR. (EMA 2011)

Der Apothekenverkaufspreis wurde auf Basis des Herstellerabgabepreises berechnet. Die Berechnung setzt sich aus den Angaben der Arzneimittelpreisverordnung vom 14. November 1980 (BGBl. I S. 2147), die zuletzt durch Artikel 8 u. 9 des Gesetzes vom 22. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2262) geändert worden ist, zusammen. (Bundesministerium für Wirtschaft 2010) Hinzugerechnet wurde der Großhandelsaufschlag gem. Arzneimittelpreisverordnung, der Großhandelsabschlag gem. Gesetz zur Einführung von Abschlägen der pharmazeutischen Großhändler, der Apothekenzuschlag gem. Arzneimittelpreisverordnung, sowie die gesetzlich vorgeschriebene Mehrwertsteuer. (Bundesministerium für Justiz) Nachfolgend die Berechnung im Überblick:

Starterpack:

	Bis 31.12.2011	Ab 1.1.2012
Herstellerabgabepreis (HAP/ApU)	692,31 €	692,31 €
Großhandelsaufschlag gem. AMpreisVO	41,54 €	22,51 €
Großhandelsrabatt (0,85% vom ApU)	- 5,88 €	
ApothekenEK nach Großhandelszu-/abschlag	727,96 €	714,82 €
Apothekenzuschlag	29,94 €	29,54 €
Apothekenverkaufspreis ohne MwSt	757,90 €	744,36 €
Mehrwertsteuer (19%)	144,00 €	141,43 €
Apothekenverkaufspreis	901,90 €	885,79 €
Patientenzuzahlung	- 10,00 €	- 10,00 €
Herstellerrabatt (16 % vom ApU)	- 110,77 €	- 110,77 €
Apothekenrabatt (2,05 €)	- 2,05 €	- 2,05 €
GKV-Kosten	779,08 €	762,97 €

Packung zur Dauertherapie:

	Bis 31.12.2011	Ab 1.1.2012
Herstellerabgabepreis (HAP/ApU)	2.769,23 €	2.769,23 €
Großhandelsaufschlag gem. AMpreisVO	72,00 €	37,80 €
Großhandelsrabatt (0,85% vom ApU)	- 23,54 €	
ApothekenEK nach Großhandelszu-/abschlag	2.817,69 €	2.807,03 €
Apothekenzuschlag (3% + 8,10 €)	93,34 €	92,31 €
Apothekenverkaufspreis ohne MwSt	2.911,03 €	2899,34 €
Mehrwertsteuer (19%)	553,10 €	550,87 €
Apothekenverkaufspreis	3.464,12 €	3.450,22 €
Patientenzuzahlung	- 10,00 €	- 10,00 €
Herstellerrabatt (16 % vom ApU)	- 443,08 €	- 443,08 €
Apothekenrabatt (2,05 €)	- 2,05 €	- 2,05 €
GKV-Kosten	2.985,46 €	2995,09 €

Die 16 % Zwangsrabatt ergeben sich aus dem GKV-Änderungsgesetz, das zum 1. August 2010 beschlossen wurde. (Deutscher Bundestag 2010)

Bei der Anstaltspackung wurde der Herstellerabgabepreis ohne Mehrwertsteuer angegeben.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-29 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung der Arzneimittel entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist, und zwar sowohl bezogen auf eine Episode, einen Zyklus etc. als auch bezogen auf ein Jahr. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-29: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Pirfenidon (Esbriet®)	Erwachsene mit leichter bis mittelschwerer IPF	Leberfunktionstest (ALT, AST und Bilirubin)	<ul style="list-style-type: none"> • Vor Beginn der Behandlung mit Pirfenidon. • In den ersten 6 Monaten der Therapie einmal monatlich. • Danach alle 3 Monate 	Im ersten Jahr der Behandlung: 9 Tests Ab dem zweiten Jahr: 4 Tests

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-29 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Da in den Studien PIPF-004 und PIPF-006 bei insgesamt 14 Patienten (4,1%) unter Behandlung mit Pirfenidon Anstiege von ALT und AST auf mehr als das 3-fache des oberen Normalwertes ($>3 \times \text{ULN}$) beobachtet worden sind (vs. bei 2 Patienten (0,6%) in der Plazebogruppe), sollen laut Fachinformation vor Beginn der Behandlung mit Pirfenidon Leberfunktionstests (ALT, AST und Bilirubin) durchgeführt werden. Diese Tests sollten in den ersten sechs Monaten der Therapie einmal monatlich und danach alle drei Monate wiederholt werden. (EMA 2011)

Aus der Begründung der Behandlungsdauer (Modul 3, Abschnitt 3.3.1) ergibt sich eine kontinuierliche tägliche Behandlung der IPF-Patienten mit Pirfenidon. Da der Leberfunktionstest vor der Behandlung und während der ersten sechs Monate zur engmaschigeren Beobachtung häufiger (1 x pro Monat) durchgeführt werden sollte, ergibt sich im ersten Jahr eine Anzahl von neun notwendigen Leberfunktionstests. Für alle weiteren Jahre der Behandlung der leichten bis mittelschweren idiopathischen pulmonalen Fibrose mit Pirfenidon sind durch die etwas größer möglichen Abstände zwischen den Tests (alle drei Monate) noch vier Test im Jahr notwendig.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-30 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-29 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-30: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Einheit in Euro
Leberfunktionstest	Bestimmung von
	ALT: 0,25
	AST: 0,25
	Bilirubin: 0,25
	Gesamt: 0,75

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-30 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Kosten pro Einheit für den Leberfunktionstest, der wie oben beschrieben bei der Einnahme von Pirfenidon einmal pro Quartal laut Produktinformation durchgeführt werden muss, wurden von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) mit einem Schreiben vom 17.03.2011 wie folgt mitgeteilt (KBV 2011):

„...“

in Ihrem Schreiben vom 16.03.2011 bitten Sie um Angabe der Kosten und Abrechnungsziffern für die Bestimmung der Alaninaminotransferase (ALT), der Aspartataminotransferase (AST) und des Bilirubins.

ALT wird über die Gebührenordnungsposition 32070, AST über die Gebührenordnungsposition 32069 berechnet und mit je 0,25 Euro vergütet. Die Berechnung des Bilirubins erfolgt über die Gebührenordnungsposition 32058 zu 0,25 Euro pro Bestimmung. Bei Erbringung dieser Leistungen in Laborgemeinschaften, wie dies für diese Leistungen typischerweise der Fall ist, fallen keine weiteren Kosten an.

...“

Somit ergeben sich 0,75 €Kosten für die GKV-Leistung Leberfunktionstest.

Geben Sie in

Tabelle 3-31 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-29 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-30 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-13 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-14 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-31: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Pirfenidon (Esbriet®)	Erwachsene mit leichter bis mittelschwerer IPF	Leberfunktionstest	3,-	58.395,-

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-32 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 sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-13, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-14) aus. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-32: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Pirfenidon (Esbriet®)	Erwachsene mit leichter bis mittelschwerer IPF	32.502,59 (Preise 2011)	193.367.709,14 (Preise 2011)
		32.588,80 (Preise 2012)	193.880.590,12 (Preise 2012)
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-13, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-14 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.			

Die Jahrestherapiekosten pro Patient wurden berechnet, indem pro Patient jeweils die Starterpackung für die ersten 14 Behandlungstage, sowie 12,5 Erhaltungspackungen für die folgenden 50 Wochen zu dem jeweiligen GKV-Kosten (=AVP minus Zuzahlungen minus Herstellerrabatt minus Apothekenrabatt). Zusätzlich wurde die im EU Risk-Management-Plan angegebene Compliancerate von 85% für den praxisrelevanten Verbrauch angenommen, die sich wie im Abschnitt 3.1.1. hergeleitet aus den klinischen Studiendaten ergibt. Da die in den offenen Verlängerungsstudien gemessene Compliancerate tatsächlich sogar etwas geringer ist (83,5% vergleiche Tabelle 3-1), entspricht dies vermutlich einer leichten Überschätzung des Verbrauchs, und damit der GKV-relevanten Kosten. Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen entsprechen den Angaben in Tabelle 3-31, und die Arzneimittelpreise bzw. Kosten der GKV für das Arzneimittel sind Tabelle 3-28 entnommen.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, 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. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollten bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Wie bereits in der Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1.2) beschrieben, ist die derzeitige Versorgung der Patienten mit leichter bis mittelschwerer IPF ungenügend. Da auch keine zweckmäßigen nicht-medikamentösen Behandlungsoptionen – außer zur unterstützenden Therapie - vorhanden sind, besteht erheblicher Versorgungsbedarf der gesamten Zielpopulation.

Kontraindikationen

Folgende Patienten sollten laut Fachinformation nicht mit Pirfenidon behandelt werden:

1. Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen oder terminaler Leberinsuffizienz.
2. Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Creatinin-Clearance <30ml/min) oder dialysepflichtiger terminaler Niereninsuffizienz.
3. Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Pirfenidon oder einen der sonstigen Bestandteile.
4. Patienten, die gleichzeitig mit Fluvoxamin behandelt werden. (Intermune 2010)

Da es keine gesonderten Studien gibt, die die Anzahl der Patienten nachweisen, die gleichzeitig zur leichten bis mittelschweren IPF eine schwere Leberfunktion oder terminale Leberinsuffizienz, eine schwere Nierenfunktionsstörung oder dialysepflichtige terminale Niereninsuffizienz, eine Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Pirfenidon haben oder mit Fluvoxamin behandelt werden, kann die versorgende Population nicht in Subgruppen unterteilt werden.

Rauchen

In einer Phase-1-Interaktionsstudie (PIPF-010) wurde die Wirkung des Rauchens auf die Pharmakokinetik von Pirfenidon untersucht. Die Exposition gegenüber Pirfenidon war bei Rauchern um 50% reduziert gegenüber Nichtrauchern. Rauchen kann die Produktion von Leberenzymen induzieren und so die Metabolisierung von Arzneimitteln steigern und damit die Exposition gegenüber diesen Arzneimitteln verringern. (Intermune 2010) Es ist also davon auszugehen, dass bei Patienten, die rauchen, die Wirkstoffspiegel von Pirfenidon im Vergleich zu Nichtrauchern erniedrigt sind und der therapeutische Nutzen vermindert ist. Gesonderte Studien, die speziell diesen Sachverhalt (Wirksamkeit von Pirfenidon bei Rauchern) untersuchen, liegen bisher jedoch nicht vor. Auch gibt es keine erkrankungsspezifischen Zahlen für die IPF. Laut der Erhebung des Statistischen Bundesamts 2011 (Mikrozensus 2009) rauchen trotz Erkrankung 14,5% der Patienten. (Statistisches Bundesamt 2009b) Dieser Anteil wird für die Berechnung der Auswirkungen von der Zielpopulation abgezogen.

Compliance

Zur Bewertung der Compliance-Raten können zu diesem Zeitpunkt nur Ableitungen aus den Studiendaten gewonnen werden, die bekanntermaßen nur ein erster Anhaltspunkt sind. Daneben existieren Daten aus den offenen Verlängerungsstudien PIPF-002/PIPF-012, aus denen erste Rückschlüsse zur Compliance-Rate gewonnen werden können.

Die durchschnittliche Tagesdosis der kontrollierten Studien PIPF-004/PIPF-006 ist bereits zuvor in Tabelle 3-20 dargestellt und beträgt für die in Deutschland zugelassene Dosierung (2403 mg/Tag) unter Berücksichtigung der tatsächlich gemessenen Medikamenteneinnahme 2087 mg/Tag. Dies entspricht durchschnittlich ca. 86,8% der empfohlenen Dosierung.

Aus der ebenfalls bereits zuvor dargestellten Tabelle 3-21 ist zudem ersichtlich, dass insgesamt über 80% der Patienten mehr als 66 Wochen ihre Studienmedikation erhalten haben. 42,9% der Patienten in den Studien PIPF-004 und PIPF-006 nehmen die Studienmedikation mehr als 66 Wochen bis zu 78 Wochen ein, und 40,3% der Patienten werden mehr als 78 Wochen bis zu 114 Wochen mit 2403 mg Pirfenidon pro Tag behandelt.

Die durchschnittliche Behandlungsdauer der kontrollierten Studien beträgt 73,0 Wochen für die Gruppe der Patienten mit zugelassener Pirfenidon-Dosierung, und die mittlere Behandlungsdauer derselben Gruppe beträgt 73,4 Wochen.

Werden zusätzlich die offenen Verlängerungsstudien berücksichtigt, dargestellt zuvor gemeinsam mit den Ergebnissen der kontrollierten Studien PIPF-004 und PIPF-006 in Tabelle 3-21, beträgt die gemessene Medikamenteneinnahme in dieser Population durchschnittlich ca. 2007 mg/Tag, entsprechend ca. 83,5% der empfohlenen Dosierung bei einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von 75,1 Wochen. Die mittlere Tagesdosis der Patienten der kontrollierten und offenen Studien beträgt für die in Deutschland zugelassene Dosierung (2403 mg/Tag) 2249 mg/Tag bei einer mittleren Behandlungsdauer ist 83,6 Wochen. Dies entspricht ca. 93,6% der empfohlenen Dosierung. (Tabelle 7 des EU Risk Management Plans). (Intermune 2010)

Für die weiteren Berechnungen wird in Übereinstimmung mit dem EU Risk Management Plan von einer Compliance-Rate von 85% (im Folgenden dargestellt als 0,85) ausgegangen.

Versorgungsanteile Pirfenidon

Nach eigenen Schätzungen und den oben ausgeführten Kriterien kann von in der unten stehenden Tabelle 3-33 aufgeführten zu erwartenden Patientenzahlen für Europa in den ersten Jahren nach Inverkehrbringen von Pirfenidon ausgegangen werden:

Tabelle 3-33: Pirfenidon Budget Impact Model (Teil 1/4)

		Jahr 1	Jahr 2	Jahr 3	Vollständig
Gesamtbevölkerung Deutschland 2010	Millionen	81,80	81,80	81,80	81,80
GKV Versicherte	Millionen	69,77	69,77	69,77	69,77
Prävalenz von IPF	n/100.000	16,7	16,7	16,7	16,7
Versicherte mit IPF	n	11.652	11.652	11.652	11.652
Davon leicht bis mittelschwer erkrankt	%	60%	60%	60%	60%
Anzahl Patienten mit leichter bis mittelschwerer IPF	n	6991	6991	6991	6991
% Patienten mit Kontraindikationen, Gegenanzeigen, in schlechtem Gesundheitszustand etc.	%	14,9%	14,9%	14,9%	14,9%
Anzahl Patienten mit Kontraindikationen, Gegenanzeigen etc.	n	1042	1042	1042	1042
Zielpopulation mit Mehrnutzen	n	5949	5949	5949	5949
Marktanteil der Patienten mit Esbriet am Jahresende	%	14%	22%	32%	100%
Anzahl der Patienten am Jahresende	n	803	1309	1904	5949
Anteil der Esbriet-Patienten an gesamten Patientengruppe mit IPF	%	7%	11%	16%	51%
Benötigte Starterpackungen im ersten Jahr des Einsatzes	n	1			
Benötigte 4-Wochen-Packungen des Arzneimittels im ersten Jahr des Einsatzes (100% Compliance)	n	6			
Benötigte 4-Wochen-Packungen des Arzneimittels, wenn Patienten die Therapie abbrechen (100% Compliance bis Abbruch)	n	6			
Benötigte 4-Wochen-Packungen des Arzneimittels in Folgejahren des Einsatzes (100% Compliance)	n	13			
Compliancerate unter Therapie mit Esbriet	%	85	85	85	85
Unterbrechungsrate	%	20,9%	20,9%	20,9%	20,9%

Tabelle 3-34: Pirfenidon Budget Impact Model (Teil 2/4)

Betrachtung der Kohorten		Jahr 1	Jahr 2	Jahr 3	Jahr 4
Patienten, die im ersten Jahr die Therapie starten	n	1015			
Patienten am Anfang des Jahres	n		803	635	
Anzahl der Patienten, die im Verlauf des Jahres die Therapie abbrechen	n	212	168	133	
Anzahl der Patienten am Ende des Jahres	n	803	635	503	
Patienten, die im Jahr 2 Therapie starten	n		852	674	
Anzahl der Patienten, die im Verlauf des Jahres die Therapie abbrechen	n		178	141	
Anzahl der Patienten am Ende des Jahres (Kohorte 2)	n		674	533	
Patienten, die im Jahr 3 Therapie starten	n			1098	
Anzahl der Patienten, die im Verlauf des Jahres die Therapie abbrechen	n			229	
Anzahl der Patienten am Ende des Jahres (Kohorte 3)	n			868	
Anzahl der Patienten am Ende des Jahres	n	803	1309	1904	5949
Anzahl Patienten, die ganzes Jahr Medikament einnehmen	n		540	880	5057
Anzahl Patienten, die im ersten Jahr sind bzw. Therapie abbrechen	n	683	866	1166	
Anzahl Starter	n	1015	852	1098	

Tabelle 3-35: Pirfenidon Budget Impact Model (Teil 3/4)

Absatz Arzneimittel		Jahr 1	Jahr 2	Jahr 3	Jahr 4
Anzahl verbrauchter Packungen (Starter pack)	n	1.015	852	1.098	5.949
Anzahl verbrauchter Packungen Dauermedikation)	n	4.096	12.219	18.435	63.211
Preise					
ApU Starter pack	€	692,31 €			
ApU Maintenance	€	2.769,23 €		2.967,03 €	2.920,67 €
AVP inkl MwSt inkl. Rabatte für GKV 2011 (Starter)	€	779,08 €			
AVP inkl MwSt inkl Rabatte für GKV 2011 (Maintenance)	€	2.985,46 €			
AVP inkl MwSt inkl. Rabatte für GKV 2012 (Starter)	€	762,97 €			
AVP inkl MwSt inkl Rabatte für GKV 2012 (Maintenance)	€	2.995,09 €			

Tabelle 3-36: Pirfenidon Budget Impact Model (Teil 4/4)

Gesamtbudget					
Launch September (Jahr 1 = 4 Monate 2011)					
Esbriet Budget impact 2011 (starter pack)	€	263.685 €			
Esbriet Budget impact 2011 (maintenance pack)	€	4.076.241 €			
Esbriet Budget impact 2012 (starter pack)	€	516.463 €	649.681 €	837.702 €	4.539.133 €
Esbriet Budget impact 2012 (maintenance pack)	€	8.178.780 €	36.596.537 €	55.213.538 €	189.323.609 €
Budget impact total	€	13.035.168,62 €	37.246.218,31 €	56.051.240,25 €	193.862.742,21 €
		2011	2012		
Pro Patient (Dauertherapie, Jahr 1, 85% Compliance)	€				
1 Starterpack	€	779,08 €	762,97 €		
Erhaltungstherapie (=12,5 Monate x 85% Compliance)	€	31.720,51 €	31.822,83 €		
Leberfunktionstest	€	3,00 €	3,00 €		
Jahrestherapiekosten	€	32.502,59 €	32.588,80 €		
Jahrestherapiekosten (alle)	€	193.367.709,14 €	193.880.590,12 €		

Versorgungsanteile ‚Ambulant und Stationär‘

Eine IPF-Behandlung wird in der Regel von einem Facharzt, der Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von IPF besitzt, eingeleitet und überwacht. Dabei ist sekundär, ob diese primär ambulant oder in einem pneumologisch besonders qualifizierten stationären Zentrum stattfindet. Nach der Diagnose ist davon auszugehen, dass die weit überwiegende Zahl der Behandlungen ambulant stattfindet, und eine Behandlung im Krankenhaus die Ausnahme darstellt, und eine Krankenhauseinweisung erst mit einer Verschlechterung der Erkrankung oder präterminal stattfindet. Die genauen Krankenhausesfälle bzw. -tage von IPF-Patienten sind in den Statistiken nicht ausgewiesen. In offiziellen Zahlenquellen sind nur die Gesamtzahlen für die Diagnose J84 Interstitielle Lungenfibrose nach ICD-10 beim Statistischen Bundesamt gezählt worden. (Statistisches Bundesamt 2009a)

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.

Wie oben angegeben werden IPF-Patienten nur in Ausnahmen im stationären Bereich behandelt. Daher ist hier keine marginale Kostenverschiebung erkennbar und die Jahrestherapiekosten bleiben wie in Abschnitt 3.3.5 beschrieben.

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). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Für die Informationsbeschaffung für Kapitel 3.3 wurde gezielt auf einzelne Dokumente zurückgegriffen.

Die Informationen

für 3.3.1

- wurden aus der im Internet, auf der EMA-Internetseite, veröffentlichten Produktinformation entnommen. Des Weiteren wurden Informationen aus dem Risk Management Plan übertragen.

für 3.3.2

- wurden aus den Studienberichten PIPF-004, PIPF-006 und SP3 übertragen.

für 3.3.3

- sind auf Basis der Arzneimittelpreisverordnung und des Gesetzes zur Einführung von Abschlägen der pharmazeutischen Großhändler berechnet worden. Die AMPreisV sowie das ‚Gesetz zur Einführung von Abschlägen der pharmazeutischen Großhändler‘ (PharmAbschlG 2011) wurde aus dem Internet (www.gesetze-im-internet.de) herausgesucht.

für 3.3.4

- sind bei der KBV angefragt worden und schriftlich beantwortet worden.

für 3.3.5

- wurden auf Basis des HAP berechnet.

für 3.3.6.

- Gezielte Sichtung der Studien- und Produktinformationen zu Esbriet[®], sowie des EU-Riskmanagement-Plans.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

Bundesministerium für Justiz. Gesetz zur Einführung von Abschlägen der pharmazeutischen Großhändler vom 22. Dezember 2010. BGBl. I S. 2262, 2276. http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/pharmabschlg_2011/gesamt.pdf

Ref ID: 11

Ref Type: Online Source

Bundesministerium für Wirtschaft. Arzneimittelpreisverordnung vom 14. November 1980 (BGBl. I S. 2147), die zuletzt durch Artikel 8 u. 9 des Gesetzes vom 22. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2262) geändert worden ist. 22-12-2010.

Ref ID: 06

Ref Type: Generic

Deutscher Bundestag. Gesetzesbeschluss des Deutschen Bundestages. Gesetz zur Änderung krankensicherungsrechtlicher und anderer Vorschriften. Drucksache 356/10. <http://www.bundesrat.de/SharedDocs/Drucksachen/2010/0301-400/356-10,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/356-10.pdf> . 18-6-2010.

Ref ID: 07

Ref Type: Online Source

EMA. Esbriet: EPAR Produktinformation.

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002154/WC500103049.pdf . 2011.

Ref ID: 01

Ref Type: Online Source

Intermune. A Randomized, Double-Blind, Placebo- Controlled, Phase 3 Study of the Safety and Efficacy of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Clinical Study Report - PIPF-006. 30-9-2009a.

Ref ID: 03

Ref Type: Generic

Intermune. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3, Three-Arm Study of the Safety and Efficacy of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Clinical Study Report - PIPF-004. 26-6-2009b.

Ref ID: 04

Ref Type: Generic

Intermune. Module 1.8.2 Information relating to Phramacovigilance; EU RISK MANAGEMENT PLAN. 15-12-2010.

Ref ID: 02

Ref Type: Generic

KBV. Kosten Leberfunktionstest. 17-3-2011.

Ref ID: 08

Ref Type: Generic

Shionogi. Phase 3 Clinical Trial of S-7701 in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Clinical Study Report, SP3. 9-2-2007.

Ref ID: 05

Ref Type: Generic

Statistisches Bundesamt. ICD-10-Statistik. 2009a.

Ref ID: 09

Ref Type: Generic

Statistisches Bundesamt. Mikrozensus 2009.
<http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Content/Publikationen/Fachveroeffentlichungen/Gesundheit/Gesundheitszustand/Rauchgewohnheiten5239004099004,property=file.pdf> . 2009b.

Ref ID: 10

Ref Type: Online Source

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation 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.

Anforderungen an Diagnostik

Die Diagnostik der IPF bei Patienten mit unerklärbarer Atemnot nach Anstrengung, möglichem Husten und Verdacht auf interstitielle Lungenerkrankung basiert

1. auf dem Ausschluss anderer Ursachen für eine interstitielle Lungenerkrankung,
2. dem Nachweis eines UIP-Musters in einer HR-CT der Lunge (High Resolution Computertomographie-Befund: beidseits basal betonte, retikuläre (netzförmige) Gefäßzeichnung, Bronchiektasien und typischer Honigwabenstruktur. (ATS/ERS et al. 2011)
3. Dem Nachweis einer Kombination von UIP-Musters in der HR-CT und spezifischen histopathologischen Veränderungen der Lunge bei Patienten mit einer chirurgischen Lungenbiopsie.

Anforderungen an Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals

Bei Esbriet® handelt es sich um das erste und einzige Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff zur Behandlung eines seltenen Leidens nach Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments. (Europäisches Parlament 2000) Deshalb muss sichergestellt werden, dass Pirfenidon ordnungsgemäß zur Behandlung der leichten bis mittelschweren idiopathischen pulmonalen Fibrose verschrieben wird. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Pirfenidon hat sich daher verpflichtet, ein Aufklärungspaket (welches in Modul 3, Abschnitt 3.4.2 näher beschrieben wird) für Ärzte und Ärztinnen zu erstellen. Die

Behandlung mit Pirfenidon sollte von einem Facharzt, der Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von IPF besitzt, eingeleitet und überwacht werden.

Anforderungen an Infrastruktur

Für die Anwendung von Pirfenidon gibt es keine speziellen Anforderungen an die Infrastruktur.

Anforderungen an die Behandlungsdauer

1. Dauer der Anwendung (laut Fachinformation 4.2 (Intermune 2011))

Nach Beginn der Behandlung sollte die Dosis über einen Zeitraum von 14 Tagen wie folgt auf die empfohlene Tagesdosis von neun Kapseln pro Tag titriert werden:

- Tage 1 bis 7: eine Kapsel, dreimal täglich (801 mg/Tag)
- Tage 8 bis 14: zwei Kapseln, dreimal täglich (1602 mg/Tag)
- Ab Tag 15: drei Kapseln, dreimal täglich (2403 mg/Tag)

Die empfohlene Tagesdosis von Pirfenidon für Patienten mit IPF beträgt drei 267-mg-Kapseln dreimal täglich zusammen mit Nahrung, sodass die Gesamtdosis 2403 mg/Tag beträgt. Dosen über 2403 mg/Tag werden für keinen Patienten empfohlen.

Patienten, die die Behandlung mit Pirfenidon an 14 Tagen in Folge oder länger versäumen, sollten die Therapie mit der anfänglichen 2-wöchigen Titrationsphase bis zur empfohlenen Tagesdosis neu beginnen.

Bei Behandlungsunterbrechungen von weniger als 14 Tagen in Folge kann die Einnahme in der vorherigen empfohlenen Tagesdosis ohne Titration fortgesetzt werden.

2. Art der Anwendung (laut Fachinformation 4.2 (Intermune 2011))

Pirfenidon soll als Ganzes mit etwas Wasser geschluckt und zusammen mit Nahrung eingenommen werden, um die Möglichkeit des Auftretens von Übelkeit und Schwindel zu reduzieren (siehe Abschnitte 4.8 und 5.2 der Fachinformation).

3. Dosisanpassungen und andere Erwägungen zur sicheren Anwendung (laut Fachinformation 4.2 (Intermune 2011))

Gastrointestinale Ereignisse

Patienten, die die Therapie wegen gastrointestinaler Nebenwirkungen nicht vertragen, sollten daran erinnert werden, das Arzneimittel zusammen mit Nahrung einzunehmen sind. Falls die Symptome persistieren, kann die Dosis von Pirfenidon auf 1-2 Kapseln (267 mg – 534 mg) 2-3 mal täglich zusammen mit Nahrung reduziert und anschließend wieder bis zur empfohlenen Tagesdosis gesteigert werden, soweit verträglich. Wenn die Symptome anhalten, können die Patienten angewiesen werden, die Behandlung für 1 bis 2 Wochen zu unterbrechen, damit die Symptome abklingen können.

Photosensitivitätsreaktion oder Hautausschlag

Patienten, bei denen eine leichte bis mittelschwere Photosensitivitätsreaktion oder ein Hautausschlag auftritt, sollten daran erinnert werden, täglich ein Sonnenschutzmittel auf die Haut aufzutragen und übermäßige Sonnenbestrahlung zu meiden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Die Dosis von Pirfenidon kann auf 3 Kapseln/Tag (1 Kapsel dreimal täglich) reduziert werden. Wenn der Hautausschlag länger als sieben Tage anhält, sollte Pirfenidon für 15 Tage abgesetzt und anschließend wie in der Dosistitutionsphase wieder nach und nach auf die empfohlene Tagesdosis gesteigert werden.

Patienten mit schwerer Photosensitivitätsreaktion bzw. schwerem Hautausschlag müssen angewiesen werden, die Einnahme abzubrechen und ärztlichen Rat einzuholen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Sobald der Hautausschlag abgeklungen ist, kann die Therapie mit Pirfenidon nach Ermessen des Arztes neu begonnen und bis zur empfohlenen Tagesdosis gesteigert werden.

Leberfunktion

Im Falle eines erheblichen Anstiegs der Alanin- und/oder Aspartataminotransferase (ALT/AST) mit oder ohne Bilirubinanstieg sollte die Dosis von Pirfenidon gemäß den Richtlinien in Abschnitt 4.4 der Fachinformation angepasst oder die Behandlung abgesetzt werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei Patienten ab 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Da die Plasmaspiegel von Pirfenidon jedoch bei manchen Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung erhöht sein können, ist bei der Behandlung dieser Patientengruppe mit Pirfenidon Vorsicht geboten. Die Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen für toxische Wirkungen überwacht werden, besonders wenn sie gleichzeitig einen bekannten CYP1A2-Inhibitor einnehmen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.2 der Fachinformation). Pirfenidon wurde bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung oder terminaler Leberinsuffizienz nicht untersucht und darf bei Patienten mit diesen Erkrankungen nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2 der Fachinformation). Wie bereits beschrieben wird empfohlen, während der Behandlung die Leberfunktion zu überwachen; im Falle von Anstiegen der Lebertransaminasen können Dosisanpassungen erforderlich sein (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation).

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Therapie mit Pirfenidon darf bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Creatinin-Clearance <30 ml/min) oder dialysepflichtiger terminaler Niereninsuffizienz nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2 der Fachinformation).

4. Gegenanzeigen laut Fachinformation (4.3) (Intermune 2011)

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.
- Gleichzeitige Anwendung von Fluvoxamin.
- Schwere Leberfunktionsstörung oder terminale Leberinsuffizienz.
- Schwere Nierenfunktionsstörung (Creatinin-Clearance <30 ml/min) oder dialysepflichtige terminale Niereninsuffizienz.

5. Überdosierung (laut Fachinformation 4.9) (Intermune 2011)

Es liegen nur begrenzte klinische Erfahrungen mit Überdosierungen vor. Gesunden erwachsenen Probanden wurden im Verlauf einer 12-tägigen Dosisescalationszeit mehrfache Dosen von Pirfenidon bis zu einer Gesamtdosis von 4806 mg/Tag in Form von sechs 267-mg-Kapseln dreimal täglich verabreicht. Die unerwünschten Reaktionen waren leicht, vorübergehend und entsprachen den am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen von Pirfenidon.

Bei Verdacht auf Überdosierung sollten unterstützende medizinische Maßnahmen eingeleitet, die Vitalzeichen überwacht und der klinische Zustand des Patienten sorgfältig beobachtet werden.

6. Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit (laut Fachinformation 6.4) (Intermune 2011)**Schwangerschaft**

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Pirfenidon bei Schwangeren vor. Beim Tier sind Pirfenidon und/oder seine Metabolite plazentagängig und können im Fruchtwasser kumulieren. Nach hohen Dosen (≥ 1000 mg/kg/Tag) kam es bei Ratten zu verlängerter Tragzeit und verminderter Lebensfähigkeit der Föten. Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Pirfenidon während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Pirfenidon oder seine Metabolite in die Muttermilch übergehen. Die zur Verfügung stehenden pharmakokinetischen Daten vom Tier zeigten, dass Pirfenidon und/oder seine Metabolite in die Milch übergehen und dort akkumulieren können. Ein Risiko für den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung mit Pirfenidon zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie mit Pirfenidon für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

In präklinischen Studien wurden keine unerwünschten Wirkungen auf die Fertilität beobachtet.

Kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen / Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (laut Fachinformation 4.4) (Intermune 2011)

1. Leberfunktion

Bei Patienten unter Behandlung mit Pirfenidon wurden Anstiege von ALT und AST auf mehr als das 3-fache des oberen Normalwertes ($>3 \times \text{ULN}$) beobachtet. Vor Beginn der Behandlung mit Pirfenidon sollten daher Leberfunktionstests (ALT, AST und Bilirubin) durchgeführt werden. Die Tests sollten in den ersten sechs Monaten der Therapie einmal monatlich und danach alle drei Monate wiederholt werden. Im Falle eines erheblichen Anstiegs der Lebertransaminasen sollte die Dosis von Pirfenidon gemäß den nachfolgenden Richtlinien angepasst oder die Behandlung abgesetzt werden. Bei Patienten mit bestätigtem Anstieg von ALT, AST oder Bilirubin während der Behandlung können die folgenden Dosisanpassungen erforderlich sein.

Empfehlungen im Falle eines ALT/AST-Anstiegs

Wenn es nach Beginn der Therapie mit Pirfenidon zu einem Anstieg der Transaminasen auf >3 bis ≤ 5 x ULN kommt, sollten störende Arzneimittel abgesetzt, andere Ursachen ausgeschlossen und der Patient engmaschig überwacht werden. Falls klinisch angemessen, sollte die Dosis von Pirfenidon reduziert oder die Therapie unterbrochen werden. Sobald die Leberfunktionstests wieder im Normalbereich sind, kann Pirfenidon wieder schrittweise auf die empfohlene Tagesdosis gesteigert werden, soweit verträglich.

Bei einem Anstieg der Transaminasen auf ≤ 5 x ULN, einhergehend mit Symptomen oder Hyperbilirubinämie, sollte Pirfenidon abgesetzt und kein erneuter Therapieversuch mit Pirfenidon bei dem Patienten durchgeführt werden. Bei einem Anstieg der Transaminasen auf >5 x ULN sollte Pirfenidon abgesetzt und kein erneuter Therapieversuch mit Pirfenidon bei dem Patienten durchgeführt werden.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B) war die Exposition gegenüber Pirfenidon um 60 % erhöht. Deshalb sollte Pirfenidon bei Patienten mit bestehender leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A und B) in Anbetracht der möglicherweise erhöhten Pirfenidon-Exposition mit Vorsicht angewendet werden. Die Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen für toxische Wirkungen überwacht werden, besonders wenn sie gleichzeitig einen bekannten CYP1A2-Inhibitor einnehmen. Pirfenidon wurde bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht, weshalb das Arzneimittel bei dieser Patientengruppe nicht angewendet werden sollte.

2. Photosensitivitätsreaktion und Hautausschlag

Während der Behandlung mit Pirfenidon sollte der Aufenthalt im direkten Sonnenlicht (und auch im Solarium) vermieden oder auf ein Minimum beschränkt werden. Die Patienten sollten angewiesen werden, täglich ein Sonnenschutzmittel zu verwenden, vor Sonnenlicht schützende Kleidung zu tragen und andere photosensibilisierende Arzneimittel zu meiden. Außerdem sollten die Patienten dazu angehalten werden, ihren Arzt zu informieren, wenn

Symptome einer Photosensitivitätsreaktion oder Hautausschläge auftreten. Schwere Photosensitivitätsreaktionen sind selten. Bei leichten bis schweren Photosensitivitätsreaktionen oder Hautausschlägen können Dosisanpassungen oder ein vorübergehendes Absetzen der Behandlung erforderlich sein.

3. Schwindel

Bei Patienten unter Pirfenidon wurden Schwindelanfälle beobachtet. Deshalb sollten die Patienten wissen, wie sie auf dieses Arzneimittel reagieren, bevor sie Tätigkeiten ausüben, die geistige Wachheit oder Koordinationsfähigkeit erfordern. In klinischen Studien hatten die meisten Patienten, bei denen Schwindel auftrat, nur ein einziges Ereignis, und die meisten Ereignisse klangen nach einer medianen Dauer von 22 Tagen ab. Falls der Schwindel sich nicht bessert oder schlimmer wird, kann eine Dosisanpassung oder sogar das Absetzen von Pirfenidon angezeigt sein.

4. Müdigkeit

Bei Patienten unter Pirfenidon wurde Müdigkeit beobachtet. Deshalb sollten die Patienten wissen, wie sie auf dieses Arzneimittel reagieren, bevor sie Tätigkeiten ausüben, die geistige Wachheit oder Koordinationsfähigkeit erfordern.

5. Gewichtsverlust

Bei Patienten unter Pirfenidon wurde Gewichtsverlust beobachtet. Deshalb sollte der behandelnde Arzt das Körpergewicht des Patienten überwachen und den Patienten gegebenenfalls zu einer höheren Kalorienaufnahme anhalten, falls der Gewichtsverlust als klinisch relevant eingeschätzt wird.

Spezielle Notfallmaßnahmen notwendig

Bei der Einnahme von Pirfenidon müssen keine speziellen Notfallmaßnahmen getroffen werden.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen (laut Fachinformation 4.5) (Intermune 2011)

1. CYP1A2

Pirfenidon wird überwiegend durch CYP1A2 metabolisiert.

In-vitro-Stoffwechselstudien mit Lebermikrosomen zeigen, dass Pirfenidon zu etwa 48 % durch CYP1A2 metabolisiert wird und andere CYP-Isoenzyme wie CYP2C9, 2C19, 2D6 und 2E1 jeweils weniger als 13 % beitragen.

Der Konsum von Grapefruitsaft führt zur Hemmung von CYP1A2 und sollte während der Behandlung mit Pirfenidon vermieden werden.

Fluvoxamin und CYP1A2-Inhibitoren

In einer Phase-1-Studie führte die gleichzeitige Verabreichung von Pirfenidon und Fluvoxamin (ein starker CYP1A2-Inhibitor, der auch andere CYP-Isoenzyme [CYP2C9, 2C19 und 2D6] hemmt) bei Nichtrauchern zu einem Anstieg der Exposition gegenüber Pirfenidon um das 4-fache.

Pirfenidon ist kontraindiziert bei Patienten, die gleichzeitig Fluvoxamin anwenden. Aufgrund der verringerten Clearance von Pirfenidon sollte Fluvoxamin vor Beginn der Therapie mit Pirfenidon abgesetzt und während der Therapie mit Pirfenidon vermieden werden. Andere Arzneimittel, die sowohl CYP1A2 als auch eines oder mehrere weitere CYP-Isoenzyme, die am Stoffwechsel von Pirfenidon beteiligt sind (z. B. CYP2C9, 2C19 und 2D6), sollten während der Behandlung mit Pirfenidon vermieden werden.

Besondere Vorsicht ist auch geboten, wenn CYP1A2-Inhibitoren zusammen mit potenten Inhibitoren eines oder mehrerer weiterer CYP-Isoenzyme, die am Stoffwechsel von Pirfenidon beteiligt sind, wie etwa CYP2C9 (z. B. Amiodaron, Fluconazol), 2C19 (z. B. Chloramphenicol) und 2D6 (z. B. Fluoxetin, Paroxetin), angewendet werden.

Pirfenidon sollte mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten, die mit anderen mittelstarken oder starken CYP1A2-Inhibitoren (z. B. Ciprofloxacin, Amiodaron, Propafenon) behandelt werden.

Rauchen und CYP1A2-Induktoren

In einer Phase-1-Interaktionsstudie wurde die Wirkung des Rauchens (CYP1A2-Induktor) auf die Pharmakokinetik von Pirfenidon untersucht. Die Exposition gegenüber Pirfenidon war bei Rauchern um 50 % reduziert gegenüber Nichtrauchern. Das Rauchen kann die Produktion von Leberenzymen induzieren und so die Ausscheidung von Arzneimitteln steigern und die Exposition gegenüber diesen Arzneimitteln verringern. Die gleichzeitige Anwendung starker CYP1A2-Induktoren einschließlich des Rauchens sollte während der Therapie mit Pirfenidon aufgrund des beobachteten Zusammenhangs zwischen dem Rauchen und dessen Potenzial, CYP1A2 zu induzieren, vermieden werden. Die Patienten sollten dazu angehalten werden, keine starken CYP1A2-Induktoren anzuwenden und vor und während der Behandlung mit Pirfenidon nicht zu rauchen.

Im Falle von mäßigen CYP1A2-Induktoren (z. B. Omeprazol) kann die gleichzeitige Anwendung theoretisch zu einer Verringerung der Plasmaspiegel von Pirfenidon führen.

Die gleichzeitige Verabreichung von Arzneimitteln, die als potente Induktoren sowohl von CYP1A2 als auch anderer CYP-Isoenzyme wirken, die am Stoffwechsel von Pirfenidon beteiligt sind (z. B. Rifampicin), kann zu einer erheblichen Senkung der Pirfenidon-Plasmaspiegel führen. Diese Arzneimittel sollten, soweit möglich, vermieden werden.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen (laut Fachinformation 4.7) (Intermune 2011)

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Pirfenidon kann jedoch Schwindel und Müdigkeit verursachen, was die Fähigkeit, zu fahren oder Maschinen zu bedienen, beeinträchtigen kann.

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

Da die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, der gesamten Patientengruppe entspricht, entstehen hier keine abweichenden Anforderungen.

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

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Anhang IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des European Public Assessment Reports (EPAR) für das zu bewertende Arzneimittel ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Im Anhang IV des European Public Assessment Reports für Pirfenidon wird ein Aufklärungsprogramm für Ärzte aufgeführt, zu dem sich der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Pirfenidon verpflichtet hat. Dieses soll sicherstellen, dass Pirfenidon ordnungsgemäß verschrieben wird. Das Informationspaket sollte folgende Informationen enthalten (EMA 2011b):

- Produktinformation; Informationen für Ärzte (Sicherheitschecklisten);
- Patienteninformationen.

Die Sicherheitscheckliste zu Pirfenidon sollte die folgenden wichtigen Informationen zur Leberfunktion und zu Photosensitivität enthalten.

Leberfunktion

- Pirfenidon ist bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion oder mit terminaler Leberinsuffizienz kontraindiziert.
- Bei der Behandlung mit Pirfenidon kann es zu einer Erhöhung der Serum-Transaminasespiegel kommen.
- Die Leberfunktionswerte sind vor dem Behandlungsbeginn sowie in regelmäßigen Abständen während der Behandlung zu prüfen.
- Eine engmaschige Überwachung ist bei allen Patienten notwendig, die erhöhte Leberenzymwerte aufweisen, wobei einer Dosisanpassung oder ein Absetzen der Behandlung erforderlich sein kann.

Photosensitivität

- Die Patienten sind darauf hinzuweisen, dass Pirfenidon mit Photosensitivität in Verbindung steht und vorbeugende Maßnahmen ergriffen werden müssen.
- Den Patienten wird empfohlen, direktes Sonnenlicht (einschließlich UV-Lampen) zu meiden oder zu reduzieren.
- Die Patienten sollten angewiesen werden, täglich einen konsequenten Lichtschutz zu verwenden, schützende Kleidung gegen Sonne zu tragen und Arzneimittel zu vermeiden, die Photosensitivitätsreaktionen auslösen können.

Die Informationen für Ärzte sollten die Verordner dazu anhalten, schwere Nebenwirkungen und klinisch signifikante UAW von besonderem Interesse zu melden:

- Photosensitivitätsreaktion und Hautausschlag;
- veränderte Leberfunktionstests und
- sonstige nach Ermessen des Verordners klinisch signifikante UAW.

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

Da die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen der gesamten Patientengruppe entspricht, entstehen hier keine abweichenden Anforderungen.

3.4.3 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 European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Risiko-Nutzen-Bilanz von Esbriet® bei der Behandlung von idiopathischer Lungenfibrose wurde von der CHMP auf Basis ihrer Überprüfung hinsichtlich Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit als günstig eingestuft. (EMA 2010)

Tabelle 3-37: Zusammenfassung des EU-Risiko-Management-Plans

Sicherheitsaspekt	Vorgeschlagene Aktivitäten der Pharmakovigilanz (PV)	Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Nebenwirkungen		
1. Photosensitivität und Hautausschlag	<ul style="list-style-type: none"> • Monitoring und Weiterverfolgung von spontanen Berichten • Vierteljährliches Review aller berichteten Nebenwirkungen und Bewertung der Notwendigkeit von Massnahmen zur Gewährleistung der Patientensicherheit • Vorbereitung einer Falldefinition für die Photosensibilitätsreaktion und dem damit in Zusammenhang stehenden Hautausschlag • Erfassung zusätzlicher Daten zu diesem Risiko in einer PASS-Registrierung (Details siehe Anhang 5 des EU-RMP) 	<ul style="list-style-type: none"> • Empfehlungen für die Dosisreduktion in Kapitel 4.2 der Fachinformation • Empfehlung zur Vermeidung direkter Sonneneinstrahlung in Kapitel 4.4 der Fachinformation • Nennung als sehr häufige unerwünschte Wirkung in Kapitel 4.8 der Fachinformation • Sicherheits-Checkliste zur Überwachung und Behandlung von Photosensibilitätsreaktionen und Hautausschlag (siehe Anhang 6 des EU-RMP)
2. Abnormale Leberfunktionstest	<ul style="list-style-type: none"> • Monitoring und Weiterverfolgung von 	<ul style="list-style-type: none"> • Empfehlungen für die Dosisreduktion in Kapitel 4.2

Sicherheitsaspekt	Vorgeschlagene Aktivitäten der Pharmakovigilanz (PV)	Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung
ts, Erhöhung der ALT- und AST-Werte	<p>Spontanmeldungen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vierteljährliches Review aller berichteten Nebenwirkungen und Bewertung der Notwendigkeit von Massnahmen zur Gewährleistung der Patientensicherheit • Vorbereitung einer Falldefinition für hepatische Nebenwirkungen • Identifizierung von Warnzeichen mit Hilfe von SMQs („<i>Standard MedDRA Queries</i>“) • Erfassung zusätzlicher Daten zu diesem Risiko in einer PASS-Registrierung (Details siehe Anhang 5 des EU-RMP) 	<p>der Fachinformation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kontraindikation für Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen oder terminaler Leberinsuffizienz in Kapitel 4.3 der Fachinformation • Warnung in Kapitel 4.4 der Fachinformation in Bezug auf die Überwachung der Leberfunktion unter Behandlung • Nennung als häufige unerwünschte Wirkung in Kapitel 4.8 der Fachinformation • Sicherheits-Checkliste zur Überwachung und Behandlung von hepatischen Nebenwirkungen (siehe Anhang 6 des EU-RMP)
3. Schwindel	<ul style="list-style-type: none"> • Monitoring und Weiterverfolgung als spontane Nebenwirkung • Vierteljährliches Review aller berichteten Nebenwirkungen und Bewertung der Notwendigkeit von Massnahmen zur Gewährleistung der Patientensicherheit • Erfassung zusätzlicher Daten zu diesem Risiko in einer PASS-Registrierung (Details siehe Anhang 5 des EU-RMP) 	<ul style="list-style-type: none"> • Empfehlungen für die Einnahme von Esbriet zusammen mit einer Mahlzeit zur Reduktion des Risikos für Schwindel oder Übelkeit in Kapitel 4.2 der Fachinformation • Hinweis in Kapitel 4.4 der Fachinformation in Bezug auf die möglichen Auswirkungen bei Tätigkeiten, die geistige Wachheit und Koordination erfordern • Warnung in Kapitel 4.7 der Fachinformation in Bezug auf die mögliche Beeinträchtigung der Fähigkeit zum Führen von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen, wenn nach Einnahme Schwindel oder Müdigkeit auftreten • Nennung als häufige unerwünschte Wirkung in Kapitel 4.8 der Fachinformation

Sicherheitsaspekt	Vorgeschlagene Aktivitäten der Pharmakovigilanz (PV)	Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung
4. Gewichtsverlust	<ul style="list-style-type: none"> • Monitoring und Weiterverfolgung als spontane Nebenwirkung von besonderem Interesse • Vierteljährliches Review aller berichteten Nebenwirkungen und Bewertung der Notwendigkeit von Massnahmen zur Gewährleistung der Patientensicherheit • Erfassung zusätzlicher Daten zu diesem Risiko in einer PASS-Registrierung (Details siehe Anhang 5 des EU-RMP) 	<ul style="list-style-type: none"> • Hinweis in Kapitel 4.4 der Fachinformation in Bezug auf die ärztliche Überwachung des Körpergewichts • Nennung als häufige unerwünschte Wirkung in Kapitel 4.8 der Fachinformation
5. Gastrointestinale Symptome (Durchfall, Dyspepsie, Übelkeit, Erbrechen, gastroösophageale Refluxkrankheit, Oberbauchbeschwerden)	<ul style="list-style-type: none"> • Monitoring und Weiterverfolgung als spontane Nebenwirkung • Vierteljährliches Review aller berichteten Nebenwirkungen und Bewertung der Notwendigkeit von Massnahmen zur Gewährleistung der Patientensicherheit • Erfassung zusätzlicher Daten zu diesem Risiko in einer PASS-Registrierung (Details siehe Anhang 5 des EU-RMP) 	<ul style="list-style-type: none"> • Empfehlungen für die Einnahme von Esbriet zusammen mit einer Mahlzeit bei Unverträglichkeit infolge gastrointestinaler Nebenwirkungen in Kapitel 4.2 der Fachinformation • Nennung als sehr häufige oder häufige unerwünschte Wirkung in Kapitel 4.8 der Fachinformation
6. Müdigkeit	<ul style="list-style-type: none"> • Monitoring und Weiterverfolgung als spontane Nebenwirkung • Vierteljährliches Review aller berichteten Nebenwirkungen und Bewertung der Notwendigkeit von Massnahmen zur Gewährleistung der Patientensicherheit • Erfassung zusätzlicher Daten zu diesem Risiko in einer 	<ul style="list-style-type: none"> • Hinweis in Kapitel 4.4 der Fachinformation in Bezug auf die möglichen Auswirkungen bei Tätigkeiten, die geistige Wachheit und Koordination erfordern • Warnung in Kapitel 4.7 der Fachinformation in Bezug auf die mögliche Beeinträchtigung der Fähigkeit zum Führen von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen, wenn nach Einnahme Schwindel oder

Sicherheitsaspekt	Vorgeschlagene Aktivitäten der Pharmakovigilanz (PV)	Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung
	PASS-Registrierung (Details siehe Anhang 5 des EU-RMP)	Müdigkeit auftreten <ul style="list-style-type: none"> • Nennung als sehr häufige unerwünschte Wirkung in Kapitel 4.8 der Fachinformation
Wichtige potentielle Risiken		
1. Stürze	<ul style="list-style-type: none"> • Monitoring und Weiterverfolgung als spontane Nebenwirkung von besonderem Interesse • Vierteljährliches Review aller berichteten Nebenwirkungen und Bewertung der Notwendigkeit von Massnahmen zur Gewährleistung der Patientensicherheit • Erfassung zusätzlicher Daten zu diesem Risiko in einer PASS-Registrierung (Details siehe Anhang 5 des EU-RMP) 	<ul style="list-style-type: none"> • Hinweis in Kapitel 4.4 der Fachinformation in Bezug auf die möglichen Auswirkungen bei Tätigkeiten, die geistige Wachheit und Koordination erfordern
2. Spezifische kardiale Ereignisse (supra-ventrikuläre Tachyarrhythmie, atrioventrikuläre Blockbilder/ Sick Sinus-Syndrom, ventrikuläre Arrhythmie, Schenkelblock, Aorten- oder Pulmonalklappeninsuffizienz)	<ul style="list-style-type: none"> • Monitoring und Weiterverfolgung als spontane Nebenwirkung von besonderem Interesse • Vierteljährliches Review aller berichteten Nebenwirkungen und Bewertung der Notwendigkeit von Massnahmen zur Gewährleistung der Patientensicherheit • Erfassung zusätzlicher Daten zu diesem Risiko in einer PASS-Registrierung (Details siehe Anhang 5 des EU-RMP) 	keine
3. Erhöhung der Thrombozytenzahl	<ul style="list-style-type: none"> • Monitoring und Weiterverfolgung als spontane Nebenwirkung von besonderem Interesse • Vierteljährliches Review aller 	keine

Sicherheitsaspekt	Vorgeschlagene Aktivitäten der Pharmakovigilanz (PV)	Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>berichteten Nebenwirkungen und Bewertung der Notwendigkeit von Massnahmen zur Gewährleistung der Patientensicherheit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erfassung zusätzlicher Daten zu diesem Risiko mit Hilfe einer PASS-Registrierung (Details siehe Anhang 5 des EU-RMP) 	
4. Off-Label-Anwendung	<ul style="list-style-type: none"> • Monitoring und Weiterverfolgung von Spontanmeldungen nach Empfehlung an die Verordner, alle Off-Label-Anwendungen zu berichten • Erfassung zusätzlicher Daten zu diesem Risiko mit Hilfe einer PASS-Registrierung (Details siehe Anhang 5 des EU-RMP) • Vierteljährliches Review aller berichteten Off-Label-Anwendungen und Bewertung der Notwendigkeit von Massnahmen zur Gewährleistung der Patientensicherheit 	keine
5. Mögliche Wechselwirkungen mit Arzneimitteln oder Drogen (inkl. Nikotin)	<ul style="list-style-type: none"> • Monitoring und Weiterverfolgung von Spontanmeldungen bei sorgfältiger Unterscheidung zwischen verdächtigen und lediglich gleichzeitig verabreichten Substanzen • Prüfung der Datenbank auf Kombinationen von Pirfenidon mit anderen Substanzen und resultierende Nebenwirkungen • Nach der Zulassung wird eine DDI-Studie („Drug-Drug- 	Erwähnung der möglichen Interaktionen mit CYP1A2-induzierenden bzw. –inhibierenden Wirkstoffen in Kapitel 4.5 der Fachinformation

Sicherheitsaspekt	Vorgeschlagene Aktivitäten der Pharmakovigilanz (PV)	Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p><i>Interaction</i>“) durchgeführt, in der der Einfluss eines mittelstarken CYP1A2-Inhibitors auf die Pharmakokinetik und Sicherheit von Pirfenidon an gesunden Freiwilligen untersucht wird (Details siehe Anhang 7 des EU-RMP)</p>	
Wichtige fehlende Informationen		
<p>1. Patienten, die gleichzeitig mit Immunsuppressiva behandelt werden</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Monitoring und Weiterverfolgung von Spontanmeldungen nach Empfehlung an die Verordner, alle klinisch signifikanten Nebenwirkungen bei diesen Patienten zu berichten • Vierteljährliches Review aller berichteten Nebenwirkungen und Bewertung der Notwendigkeit von Massnahmen zur Gewährleistung der Patientensicherheit • Erfassung zusätzlicher Daten zu diesem Informationsdefizit in einer PASS-Registrierung 	keine
<p>2. Patienten mit sekundären Ursachen einer pulmonalen Fibrose</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Monitoring und Weiterverfolgung von Spontanmeldungen nach Empfehlung an die Verordner, alle klinisch signifikanten Nebenwirkungen bei diesen Patienten zu berichten • Vierteljährliches Review aller berichteten Nebenwirkungen und Bewertung der Notwendigkeit von Massnahmen zur Gewährleistung der Patientensicherheit • Erfassung zusätzlicher Daten 	keine

Sicherheitsaspekt	Vorgeschlagene Aktivitäten der Pharmakovigilanz (PV)	Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung
	zu diesem Informationsdefizit in einer PASS-Registrierung	
3. Patienten mit vorbestehenden Risikofaktoren für Leberfunktionsstörungen wie Alkoholmissbrauch oder Diabetes	<ul style="list-style-type: none"> • Monitoring und Weiterverfolgung von Spontanmeldungen nach Empfehlung an die Verordner, alle klinisch signifikanten Nebenwirkungen bei diesen Patienten zu berichten • Vierteljährliches Review aller berichteten Nebenwirkungen und Bewertung der Notwendigkeit von Massnahmen zur Gewährleistung der Patientensicherheit • Erfassung zusätzlicher Daten zu diesem Informationsdefizit in einer PASS-Registrierung 	<ul style="list-style-type: none"> • Empfehlungen für die Dosisreduktion in Kapitel 4.2 der Fachinformation, zurückhaltende Anwendung bei Patienten mit vorbestehender leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung • Kontraindikation für Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen oder terminaler Leberinsuffizienz in Kapitel 4.3 der Fachinformation • Warnung in Kapitel 4.4 der Fachinformation in Bezug auf die Anwendung bei Leberfunktionsstörung
4. Patienten mit einem vorbestehenden verlängerten QT-Intervall	<ul style="list-style-type: none"> • Monitoring und Weiterverfolgung von Spontanmeldungen nach Empfehlung an die Verordner, alle klinisch signifikanten Nebenwirkungen bei diesen Patienten zu berichten • Vierteljährliches Review aller berichteten Nebenwirkungen und Bewertung der Notwendigkeit von Massnahmen zur Gewährleistung der Patientensicherheit • Erfassung zusätzlicher Daten zu diesem Informationsdefizit in einer PASS-Registrierung 	keine
5. Patienten mit schweren kardialen oder hepatischen Begleiterkrankungen oder anderen	<ul style="list-style-type: none"> • Monitoring und Weiterverfolgung von Spontanmeldungen nach Empfehlung an die Verordner, alle klinisch signifikanten Nebenwirkungen bei diesen 	<ul style="list-style-type: none"> • Empfehlungen für die Dosisreduktion in Kapitel 4.2 der Fachinformation, zurückhaltende Anwendung bei Patienten mit vorbestehender leichter bis mittelschwerer

Sicherheitsaspekt	Vorgeschlagene Aktivitäten der Pharmakovigilanz (PV)	Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung
pulmonalen Erkrankungen	Patienten zu berichten <ul style="list-style-type: none"> • Vierteljährliches Review aller berichteten Nebenwirkungen und Bewertung der Notwendigkeit von Massnahmen zur Gewährleistung der Patientensicherheit • Erfassung zusätzlicher Daten zu diesem Informationsdefizit in einer PASS-Registrierung 	Leberfunktionsstörung <ul style="list-style-type: none"> • Kontraindikation für Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen oder terminaler Leberinsuffizienz in Kapitel 4.3 der Fachinformation • Warnung in Kapitel 4.4 der Fachinformation in Bezug auf hepatische Nebenwirkungen. Zurückhaltende Anwendung bei Patienten mit vorbestehender leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung, nicht empfohlen bei schwerer Leberfunktionsstörung
6. Patienten, die gleichzeitig mit anderen Medikamenten gegen IPF behandelt werden	<ul style="list-style-type: none"> • Monitoring und Weiterverfolgung von Spontanmeldungen nach Empfehlung an die Verordner, alle klinisch signifikanten Nebenwirkungen bei diesen Patienten zu berichten • Vierteljährliches Review aller berichteten Nebenwirkungen und Bewertung der Notwendigkeit von Massnahmen zur Gewährleistung der Patientensicherheit • Erfassung zusätzlicher Daten zu diesem Informationsdefizit in einer PASS-Registrierung 	keine
7. Patienten mit schweren Formen der IPF	<ul style="list-style-type: none"> • Monitoring und Weiterverfolgung von Spontanmeldungen nach Empfehlung an die Verordner, alle klinisch signifikanten Nebenwirkungen bei diesen Patienten zu berichten • Vierteljährliches Review aller berichteten Nebenwirkungen und Bewertung der 	keine

Sicherheitsaspekt	Vorgeschlagene Aktivitäten der Pharmakovigilanz (PV)	Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>Notwendigkeit von Massnahmen zur Gewährleistung der Patientensicherheit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erfassung zusätzlicher Daten zu diesem Informationsdefizit in einer PASS-Registrierung 	
8. Behandlung während der Schwangerschaft oder Stillzeit	<ul style="list-style-type: none"> • Monitoring und Weiterverfolgung von Spontanmeldungen nach Empfehlung an die Verordner, jede Anwendung während der Schwangerschaft oder Stillzeit zu berichten • In einer PASS-Registrierung werden weitere Informationen bezüglich einer Anwendung während der Schwangerschaft oder Stillzeit und des entsprechenden Outcome erfasst (Details siehe Anhang 5 des EU-RMP) • Vierteljährliches Review aller berichteten Anwendungen während der Schwangerschaft oder Stillzeit und Bewertung der Notwendigkeit von Massnahmen zur Gewährleistung der Patientensicherheit 	keine

(Intermune 2010a)

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

Da die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen der gesamten Patientengruppe entspricht, entstehen hier keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 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 ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

InterMune führt eine EU-weite Sicherheitsstudie nach Zulassung (PASS) für Pirfenidon an 1000 Patienten mit IPF über insgesamt 2 Jahre durch. Studienstart ist im 1. Quartal 2011 mit Rekrutierung bis 1. Quartal 2014. Ziel ist die qualitätsgesicherte Anwendung zu unterstützen und das Langzeit-Sicherheitsprofil von Pirfenidon bei Patienten mit IPF zu erheben. Des Weiteren steht die Überwachung von unbekanntem bzw. potentiellen Risiken bei der Behandlung mit Pirfenidon im Vordergrund.

Ein Anschreiben an die Ärzte, die IPF in Deutschland behandeln, ist zusätzlich von InterMune geplant (InterMune 2010b). In diesem Anschreiben wird der Arzt über den richtigen Einsatz von Pirfenidon informiert.

Die potentiellen Behandler werden in insgesamt 16 geplanten Fortbildungsveranstaltungen in IPF-Schwerpunktzentren auf den richtigen Einsatz der Substanz in 2011 geschult. Weitere 40 Veranstaltungen sind in 2012 geplant.

Auch eine Sicherheits-Checkliste für Pirfenidon ist von InterMune erstellt worden und soll öffentlich zur Verfügung gestellt werden, um die qualitätsgesicherte Anwendung zu unterstützen. (InterMune 2010b)

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

Da die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen der gesamten Patientengruppe entspricht, entstehen hier keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.4 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Für das Kapitel 3.4. wurde die Produktinformation von Pirfenidon genutzt sowie der Anhang IV des EPAR. Außerdem wurde der Risk Management Plan herangezogen.

3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

ATS/ERS, Raghu, G., Collard, H.R., Egan, J.J., Martinez, F.J., Behr, J., Brown, K.K., Colby, T.V., Cordier, J.F., Flaherty, K.R., Lasky, J.A., Lynch, D.A., Ryu, J.H., Swigris, J.J., Wells, A.U., Ancochea, J., Bouros, D., Carvalho, C., Costabel, U., Ebina, M., Hansell, D.M., Johkoh, T., Kim, D.S., King, T.E., Jr., Kondoh, Y., Myers, J., Muller, N.L., Nicholson, A.G., Richeldi, L., Selman, M., Dudden, R.F., Griss, B.S., Protzko, S.L., & Schunemann, H.J. 2011. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med*, 183, (6) 788-824 available from: PM:21471066

Ref ID: 01

EMA. CHMP assessment report Esbriet.

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002154/WC500103073.pdf . 16-12-2010.

Ref ID: 05

Ref Type: Online Source

EMA. Esbriet: EPAR Produktinformation Anhang IV.

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Conditions_imposed_on_member_states_for_safe_and_effective_use/human/002154/WC500102980.pdf . 2011b.

Ref ID: 04

Ref Type: Online Source

Europäisches Parlament. Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden . 2000.

Ref ID: 03

Ref Type: Generic

Intermune. Fachinformation Esbriet® 267 mg Hartkapseln. 03-2011.

Ref ID: 08

Ref Type: Generic

Intermune. Module 1.8.2 Information relating to Phramacovigilance; EU RISK MANAGEMENT PLAN. 15-12-2010a.

Ref ID: 06

Ref Type: Generic

Intermune. Arztansreiben, Sicherheitscheckliste - Module 1.8.2 Information relating to Phramacovigilance; EU RISK MANAGEMENT PLAN. 15-12-2010b.

Ref ID: 07

Ref Type: Generic