

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Nintedanib (Ofev®)

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 09.04.2019

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	6
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	7
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	12
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	12
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	12
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2.....	13
2.4 Referenzliste für Modul 2	14

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	7
Tabelle 2-3: Im Anwendungsgebiet IPF zugelassene Wirkstoffe	11
Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	12
Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	12

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Chemische Strukturformel von Nintedanib: (Z)-methyl 3-((4-(N-methyl-2-(4-methylpiperazin-1-yl)acetamido)phenylamino)(phenyl)methylen)-2-oxoindolin-6-carboxylat	9

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALAT	Latin American Thoracic Association
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch
ATP	Adenosin-Triphosphat
ATS	American Thoracic Society
bFGF	basic FGF
CASA-Q	Cough and Sputum Assessment Questionnaire
DL _{co}	Diffusing Capacity of the Lung for Carbon Monoxide (Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität)
EQ-5D	European Quality of Life-5 Dimensions
ERS	European Respiratory Society
FGF	Fibroblast Growth Factor (Fibroblasten-Wachstumsfaktor)
FGFR	Fibroblast Growth Factor Receptor (Fibroblasten-Wachstumsfaktorrezeptor)
Flt-3	Fms-like Tyrosine-Protein Kinase
FVC	Forced Vital Capacity (Forcierte Vitalkapazität)
HRCT	High Resolution Computed Tomography (Hochauflösende Computer-Tomografie)
IL-1 β	Interleukin-1-beta
IPF	Idiopathic Pulmonary Fibrosis (Idiopathische Lungenfibrose)
JRS	Japanese Respiratory Society
Lck	Lymphocyte-Specific Tyrosine-Protein Kinase
Lyn	Tyrosine-Protein Kinase Lyn
NSCLC	Non-small cell lung cancer (Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)
PDGF	Platelet-derived Growth Factor
PDGFR	Platelet-derived Growth Factor Receptor
PGI-C	Patient's Global Impression of Change
PZN	Pharmazentralnummer
QLF	Quantitative Lung Fibrosis Score (Quantitativer Lungenfibrosescore)
RTK	Rezeptor-Tyrosinkinase
SGRQ	St. George's Respiratory Questionnaire

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Abkürzung	Bedeutung
SGRQ-I	St. George's Respiratory Questionnaire IPF-specific version
SOBQ	Shortness of Breath Questionnaire
SpO ₂	Sauerstoffsättigung
Src	Proto-Oncogene Tyrosine-Protein Kinase Src
TGF- β	Transforming Growth Factor Beta (Transformierender Wachstumsfaktor-beta)
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TNF- α	Tumornekrosefaktor-alpha
VAS	Visual Analog Scale
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor (Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor)
VEGFR	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor (Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktorrezeptor)

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Zusammenfassung der Inhalte von Modul 2

Nintedanib (Ofev[®]) ist seit dem 15.01.2015 zur Anwendung bei Erwachsenen zur Behandlung der idiopathischen Lungenfibrose (IPF) zugelassen.

Nintedanib ist ein niedermolekularer Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI), der die Rezeptor-Tyrosinkinasen (RTK) Vascular Endothelial Growth Factor Receptor (VEGFR) 1-3, Platelet-Derived Growth Factor Receptor (PDGFR) α und β und Fibroblast Growth Factor Receptor (FGFR) 1-3 inhibiert. Durch Blockade der Adenosin-Triphosphat (ATP)-Bindungsstelle dieser RTK unterbindet es deren intrazelluläre Signalgebung, die für die Proliferation, Migration und Transformation von Fibroblasten und Myofibroblasten wichtig ist. So entfaltete Nintedanib in präklinischen Krankheitsmodellen der Lungenfibrose eine starke, antifibrotische und antiinflammatorische Aktivität. Nintedanib hemmt bei humanen Lungenfibroblasten von IPF-Patienten die Proliferation, Migration und Transformation zu Myofibroblasten. So kann der Krankheitsprogress bei IPF verlangsamt werden. Nintedanib blockiert auch die Tyrosinkinasen Fms-like Tyrosine-Protein Kinase (Flt-3), Lymphocyte-Specific Tyrosine-Protein Kinase (Lck), Tyrosine-Protein Kinase Lyn (Lyn) und Proto-Oncogene Tyrosine-Protein Kinase Src (Src).

Die klinische Wirksamkeit und Sicherheit von Nintedanib im Anwendungsgebiet IPF wurde durch die Zulassung basierend auf den Daten der zwei doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten, desinggleichen Phase III-Studien INPULSIS 1 (1199.32) und INPULSIS 2 (1199.34) bestätigt.

Neben Nintedanib ist Pirfenidon die einzige für die Behandlung der IPF zugelassene Therapieoption. Die Wirkmechanismen von Nintedanib und Pirfenidon unterscheiden sich grundlegend.

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Nintedanib
Handelsname:	Ofev®
ATC-Code:	L01XE31
ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch	

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
10991894	EU/1/14/979/002	100 mg	1x 60 Kapseln
10991902	EU/1/14/979/004	150 mg	1x 60 Kapseln

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Wirkmechanismus von Nintedanib bei IPF

Die idiopathische Lungenfibrose (IPF) ist eine chronisch progrediente, tödliche Lungenerkrankung unbekannter Ursache (Behr et al., 2013). Sie tritt bei älteren Menschen auf und bleibt auf die Lungen beschränkt, in denen eine zunehmende Gewebsvernarbung und -versteifung zum fortschreitenden Funktionsverlust führt. Ebenfalls auffällig sind pathologische Veränderungen der kleinen Blutgefäße, wobei mechanistische Abhängigkeiten zwischen Fibrose und Angiogenese beschrieben sind (Hanumegowda et al., 2012).

Heute gilt die IPF als Resultat einer gestörten Wundheilungsreaktion auf wiederholte oder andauernde Schädigungen des Alveolarepithels. Es kommt zur dauerhaften Aktivierung von Fibroblasten und Myofibroblasten und zur überschießenden Produktion extrazellulärer Matrix. Aktivierte Myofibroblasten und Fibroblasten gelten als Hauptakteure der IPF-Pathogenese und wichtigstes Ziel leitliniengerechter Behandlungsansätze (Friedman et al.,

2013). Wachstumsfaktoren und Zytokine, welche die Proliferation, Migration und Aktivierung von Myofibroblasten und Fibroblasten beeinflussen, sind vielversprechende Ansatzpunkte zur Behandlung von IPF (Ahluwalia et al., 2014), darunter:

- **Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (VEGF):** VEGF wird durch geschädigte Epithelzellen und Myofibroblastenvorläufer sezerniert. VEGF-A-Spiegel im Serum korrelieren möglicherweise mit dem Schweregrad der IPF (Ando et al., 2010). In einem präklinischen Tiermodell der Lungenfibrose wies die spezifische VEGF-Rezeptor (VEGFR)-Inhibition mit dem experimentellen Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) Semaxanib antifibrotische Wirkung auf (Ou et al., 2009).
- **Platelet-Derived Growth Factor (PDGF):** PDGF wird von geschädigten Epithelzellen, Gefäßendothelzellen und alveolären Makrophagen bzw. Fibrozyten sezerniert (Nishioka et al., 2013) und ist ein potentes profibrotisches Zytokin mit wichtigen Beiträgen zur Aktivierung von Myofibroblasten bzw. Einwanderung und Teilung von Fibroblasten. Trotz guter Wirkung in präklinischen Tiermodellen wies Imatinib, ein PDGF-Rezeptor (PDGFR)-spezifischer Inhibitor, in einer klinischen Studie in Patienten mit IPF jedoch keine klinische Wirksamkeit auf (Daniels et al., 2010).
- **Fibroblasten Wachstumsfaktor (FGF):** FGF-2 (auch basic FGF, bFGF) ist ein wichtiger chemotaktischer Faktor für Myofibroblasten und induziert die Teilung von Myofibroblasten und Fibroblasten. Erhöhte FGF-2-Spiegel wurden in bronchoalveolärer Lavage-Flüssigkeit und im Lungengewebe von IPF-Patienten gefunden (Inoue et al., 1996). FGF-2 induziert die Proliferation von Lungenfibroblasten von IPF-Patienten (Hetzl et al., 2005). Detaillierte histochemische Untersuchungen bei IPF-Patienten wiesen dabei auf eine Assoziation erhöhter FGF-2-Spiegel mit fibrotisch veränderten Lungenarealen hin (Inoue et al., 2002). Verminderte FGF-Signalgebung zeigte in einem Mausmodell antifibrotische Wirkung (Yu et al., 2012).

VEGFR, PDGFR und FGF-Rezeptor (FGFR) vermitteln eine Vielzahl biologischer Effekte und weisen strukturelle und mechanistische Ähnlichkeiten auf (Lemmon und Schlessinger, 2010). Angesichts redundant angelegter Signalkaskaden erscheint eine gleichzeitige Inhibition dieser Signalwege sinnvoll und zeigte in präklinischen Tiermodellen gute antifibrotische Wirksamkeit (Chaudhary et al., 2007; Woodcock et al., 2013).

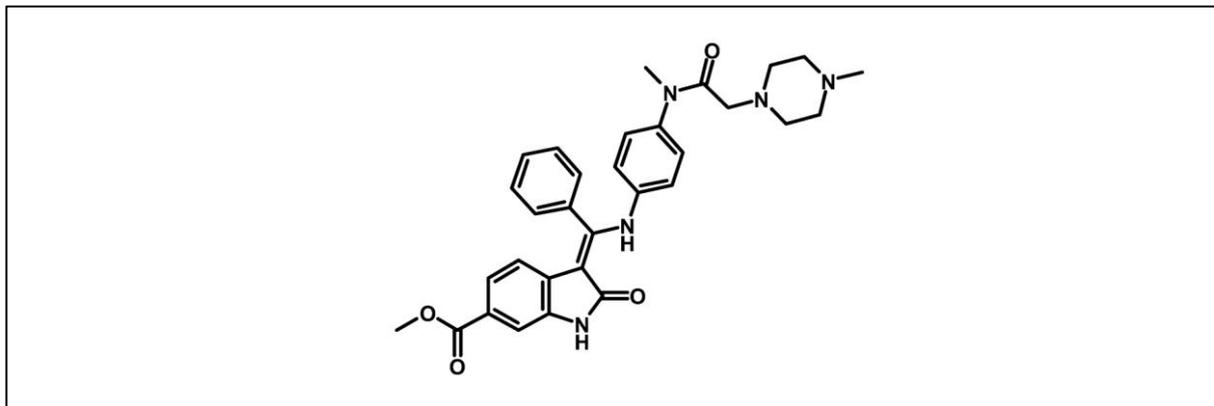
Nintedanib (BIBF 1120) ist ein oral bioverfügbarer TKI mit einer 6-Methoxycarbonyl-substituierten Indolinon-Struktur (ein Indolin-Derivat) (Abbildung 1). Es gehört zur Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen (ATC)-Klasse der Proteinkinase-Inhibitoren und bindet kompetitiv an die Adenosin-Triphosphat (ATP)-Bindungstasche der Kinasedomänen von VEGFR 1-3, PDGFR α und β und FGFR 1-3, wodurch deren Autophosphorylierung und die intrazelluläre Signalgebung gehemmt werden (Hilberg et al., 2008). Nintedanib hemmt bei humanen Lungenfibroblasten von IPF-Patienten die Proliferation, Migration und Transformation zu Myofibroblasten (Hostettler et al., 2014).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Die Substanz blockiert auch die intrazellulären Tyrosinkinasen Fms-like Tyrosine-Protein Kinase (Flt-3), Lymphocyte-Specific Tyrosine-Protein Kinase (Lck), Tyrosine-Protein Kinase Lyn (Lyn) und Proto-Oncogene Tyrosine-Protein Kinase Src (Src). Die antifibrotische Wirkung von Nintedanib wurde in präklinischen Studien (Wollin et al., 2014) bestätigt und als deren klinisches Korrelat fand sich in den klinischen Studien der Phasen II und III mit IPF-Patienten eine Verlangsamung der Krankheitsprogression (reduzierter Verlust an Lungenfunktion über die Zeit) (Richeldi et al., 2011; Richeldi et al., 2014).

Nintedanib wurde aufgrund seiner antiangiogenen Wirkung initial in onkologischen Indikationen untersucht und ist in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit Adenokarzinom - Histologie nach Erstlinien-Chemotherapie - zugelassen.

Nintedanib gehört zur ATC-Klasse der Proteinkinase-Inhibitoren. Chemisch gesehen handelt es sich bei Nintedanib um ein Indolinon-Derivat (Abbildung 1).



Quelle: (Hilberg et al., 2008)

Abbildung 1: Chemische Strukturformel von Nintedanib: (Z)-methyl 3-((4-(N-methyl-2-(4-methylpiperazin-1-yl)acetamido)phenylamino)(phenyl)methylen)-2-oxoindolin-6-carboxylat

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Zulassung von Nintedanib im Anwendungsgebiet IPF basiert auf den Daten der zwei doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten, designgleichen Phase III-Studien INPULSIS 1 (1199.32) und INPULSIS 2 (1199.34). Patienten mit einem Ausgangswert der forcierten Vitalkapazität (FVC) kleiner 50% des Sollwertes oder einer Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität (DL_{CO}, bezüglich Hämoglobin korrigiert) mit Ausgangswert kleiner 30% des Sollwertes wurden von den Studien ausgeschlossen. Die Patienten wurden im Verhältnis 3:2 einer 52-wöchigen Behandlung mit Nintedanib 150 mg zweimal täglich oder Placebo randomisiert zugeordnet. Der primäre Endpunkt war die *jährliche Abnahme der FVC* nach Woche 52. Als key sekundäre Endpunkte wurden die *Veränderung des St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)-Gesamtscores* sowie das Auftreten von *akuten Exazerbationen* bis Woche 52 bestimmt. Weitere sekundäre Endpunkte waren Analysen bezüglich der Veränderung der FVC vom Ausgangswert bis Woche 52 (absolute, relative und

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

kategorielle Veränderungen) sowie Responder-Analysen zur Abnahme der FVC (angegeben in Prozent des Sollwertes) mit den Cut-Off-Werten für die Abnahme von 5 bzw. 10 Prozentpunkten vom Ausgangswert bis Woche 52 sowie Analysen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität bzw. des allgemeinen Gesundheitszustandes mittels verschiedener Fragebögen (*Veränderungen im SGRQ*, im IPF-spezifischen *SGRQ [SGRQ-I]*, *Shortness of Breath Questionnaire [SOBQ]*, *Cough and Sputum Assessment Questionnaire [CASA-Q]* und der *European Quality of Life-5 Dimensions Visual Analog Scale [EQ-5D-VAS]* sowie *SGRQ-Responder* [Cut-Off-Wert: -4 Punkte] und *Patient's Global Impression of Change-Responder [PGI-C-Responder]*). Zusätzlich wurden Überlebenszeitanalysen (*Zeit bis zum Tod, unabhängig von der Ursache, Zeit bis zum respiratorisch bedingten Tod, Zeit bis zum Tod unter Behandlung, Zeit bis zum Tod oder Lungentransplantation, Zeit bis zum Tod oder Lungentransplantation oder Qualifizierung bis Lungentransplantation*) sowie Bestimmungen der Veränderung vom Ausgangswert bis Woche 52 für die Parameter Sauerstoffsättigung (SpO₂) und DL_{CO} durchgeführt.

Darüber hinaus wurde in einer doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Phase IIIb-Studie (Studie 1199.187) der Effekt der Behandlung mit Nintedanib 150 mg zweimal täglich in IPF-Patienten in Hinblick auf die *Veränderung des Quantitativen Lungenfibrosescores (QLF)* anhand *Hochauflösender Computer-Tomografie (HRCT)* gegenüber dem Ausgangswert bis Woche 24 (primärer Endpunkt) untersucht. Sekundäre Endpunkte waren die absolute, relative und kategorielle *Veränderung der FVC, des SGRQ-Gesamtscores, des 6-Minuten-Gehtests* und des *SOBQ-Gesamtscores*. Zudem wurden verschiedene Überlebenszeitanalysen betrachtet (*Zeit bis zum Tod, unabhängig von der Ursache; Zeit bis zum respiratorisch bedingten Tod; Zeit bis zur ersten respiratorisch bedingten Hospitalisierung; Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation*). Wie in den INPULSIS Studien wurden auch hier Erwachsene mit einer nach American Thoracic Society/ European Respiratory Society/ Japanese Respiratory Society/ Latin American Thoracic Association (ATS/ERS/JRS/ALAT)-Richtlinien gesicherten IPF-Diagnose eingeschlossen.

Die Deutsche IPF-Leitlinie spricht eine eindeutig positive Empfehlung zum Einsatz von Nintedanib bei IPF-Patienten aus (Behr et al., 2017).

Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen

Therapieoptionen

Der Wirkstoff Pirfenidon wurde im Februar 2011 durch die Europäische Kommission für die Behandlung der milden und moderaten IPF zugelassen (Roche Registration GmbH, 2018). Die Deutsche IPF-Leitlinie spricht eine eindeutig positive Empfehlung zum Einsatz von Pirfenidon bei IPF-Patienten mit milder bis moderater Krankheitsschwere aus (Behr et al.,

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

2017). Neben Nintedanib ist Pirfenidon die einzige für die Behandlung der IPF zugelassene Therapieoption.

Zugelassene Wirkstoffe

In Tabelle 2-3 ist der im Anwendungsgebiet eingesetzte Wirkstoff gemäß Fachinformation aufgeführt.

Tabelle 2-3: Im Anwendungsgebiet IPF zugelassene Wirkstoffe

Pharmako-therapeutische Gruppe	Wirkstoff ATC-Code	Anwendungsgebiet
Immunsuppressiva	Pirfenidon L04AX05	Esbriet® wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung von leichter bis mittelschwerer idiopathischer pulmonaler Fibrose
ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch; IPF: Idiopathic Pulmonary Fibrosis (Idiopathische Lungenfibrose)		

Wirkmechanismus Pirfenidon

Pirfenidon ist ein Phenylpyridon mit antifibrotischer und antiinflammatorischer Wirkung, dessen genauer Wirkmechanismus bislang noch nicht vollständig aufgeklärt ist. Die vorliegenden Daten deuten jedoch darauf hin, dass Pirfenidon sowohl antifibrotische als auch antiinflammatorische Eigenschaften in verschiedenen *in vitro*-Systemen und Tiermodellen der Lungenfibrose (bleomycin- und transplantationsinduzierte Fibrose) entfaltet (Roche Registration GmbH, 2018).

Neben den bereits erwähnten Wachstumsfaktoren und dem Zytokin PDGF spielen die Synthese und Freisetzung proinflammatorischer Zytokine, darunter Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- α) und Interleukin-1-beta (IL-1 β) eine Rolle in der Pathogenese. Es wurde gezeigt, dass Pirfenidon die Akkumulation von Entzündungszellen als Reaktion auf verschiedene Reize reduziert (Roche Registration GmbH, 2018).

Die Wirkmechanismen von Nintedanib und Pirfenidon unterscheiden sich grundlegend. Dies wird auch durch die europäische Zulassungsbehörde in folgendem Statement zum Ausdruck gebracht:

„the final conclusion of the report was that Ofev® (Nintedanib) and Esbriet® (Pirfenidone) were not similar based on principal molecular structure and mechanism of action” (European Medicines Agency, 2014).

Pirfenidon dämpft die Fibroblastenproliferation, die Produktion von fibroseassoziierten Proteinen und Zytokinen und die erhöhte Biosynthese und Ansammlung von extrazellulärer Matrix als Reaktion auf Zytokin-Wachstumsfaktoren wie zum Beispiel den transformierenden Wachstumsfaktor-beta (TGF- β) und PDGF (Roche Registration GmbH, 2018). Es inhibiert jedoch nicht VEGFR, PDGFR oder FGFR (Nakazato et al., 2002).

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja/nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Nintedanib (Ofev [®]) wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung der idiopathischen Lungenfibrose (IPF)	ja	15.01.2015	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben wurden der Fachinformation von Nintedanib (Ofev[®]) entnommen (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2018).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

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

Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
kein weiteres Anwendungsgebiet	-

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Für die Beschreibung der Therapieoptionen wurde die aktuelle S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der IPF herangezogen (Behr et al., 2017). Die Angaben zum Wirkmechanismus der einzelnen Arzneimittel wurden den jeweiligen aktuellen Fachinformationen sowie Sekundärliteratur entnommen (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2018; Roche Registration GmbH, 2018).

2.4 Referenzliste für Modul 2

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

- [1] Ahluwalia, N., Shea, B. S. & Tager, A. M. 2014. New therapeutic targets in idiopathic pulmonary fibrosis. Aiming to rein in runaway wound-healing responses. *Am J Respir Crit Care Med*, 190 (8), 867-78.
- [2] Ando, M., Miyazaki, E., Ito, T., et al. 2010. Significance of serum vascular endothelial growth factor level in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Lung*, 188 (3), 247-52.
- [3] Behr, J., Günther, A., Ammenwerth, W., et al. 2013. S2K-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der idiopathischen Lungenfibrose. *Pneumologie*, 67 81-111.
- [4] Behr, J., Günther, A., Bonella, F., et al. 2017. S2k-Leitlinie Idiopathische Lungenfibrose – Update zur medikamentösen Therapie 2017. *Pneumologie*, 71 460-474.
- [5] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2018. Fachinformation Ofev, Stand Oktober 2018
- [6] Chaudhary, N. I., Roth, G. J., Hilberg, F., et al. 2007. Inhibition of PDGF, VEGF and FGF signalling attenuates fibrosis. *Eur Respir J*, 29 (5), 976-85.
- [7] Daniels, C. E., Lasky, J. A., Limper, A. H., et al. 2010. Imatinib treatment for idiopathic pulmonary fibrosis: Randomized placebo-controlled trial results. *Am J Respir Crit Care Med*, 181 (6), 604-10.
- [8] European Medicines Agency. 2014. Response Document (Day 121) - Procedure number(s): EMEA/H/C/003821 - Ofev (nintedanib) 100 mg, 150 mg, soft capsules
- [9] Friedman, S. L., Sheppard, D., Duffield, J. S., et al. 2013. Therapy for fibrotic diseases: nearing the starting line. *Sci Transl Med*, 5 (167), 167sr1.
- [10] Hanumegowda, C., Farkas, L. & Kolb, M. 2012. Angiogenesis in pulmonary fibrosis: too much or not enough? *Chest*, 142 (1), 200-7.
- [11] Hetzel, M., Bachem, M., Anders, D., et al. 2005. Different effects of growth factors on proliferation and matrix production of normal and fibrotic human lung fibroblasts. *Lung*, 183 (4), 225-37.
- [12] Hilberg, F., Roth, G. J., Krssak, M., et al. 2008. BIBF 1120: triple angiokinas inhibitor with sustained receptor blockade and good antitumor efficacy. *Cancer Res*, 68 (12), 4774-82.
- [13] Hostettler, K. E., Zhong, J., Papakonstantinou, E., et al. 2014. Anti-fibrotic effects of nintedanib in lung fibroblasts derived from patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res*, 15 157.
- [14] Inoue, Y., King, T. E., Jr., Tinkle, S. S., et al. 1996. Human mast cell basic fibroblast growth factor in pulmonary fibrotic disorders. *Am J Pathol*, 149 (6), 2037-54.
- [15] Inoue, Y., King, T. E., Jr., Barker, E., et al. 2002. Basic fibroblast growth factor and its receptors in idiopathic pulmonary fibrosis and lymphangiomyomatosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 166 (5), 765-73.
- [16] Lemmon, M. A. & Schlessinger, J. 2010. Cell signaling by receptor tyrosine kinases. *Cell*, 141 (7), 1117-34.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- [17] Nakazato, H., Oku, H., Yamane, S., et al. 2002. A novel anti-fibrotic agent pirfenidone suppresses tumor necrosis factor-alpha at the translational level. *Eur J Pharmacol*, 446 (1-3), 177-85.
- [18] Nishioka, Y., Azuma, M., Kishi, M., et al. 2013. Targeting platelet-derived growth factor as a therapeutic approach in pulmonary fibrosis. *J Med Invest*, 60 (3-4), 175-83.
- [19] Ou, X. M., Li, W. C., Liu, D. S., et al. 2009. VEGFR-2 antagonist SU5416 attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice. *Int Immunopharmacol*, 9 (1), 70-9.
- [20] Richeldi, L., Costabel, U., Selman, M., et al. 2011. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*, 365 (12), 1079-87.
- [21] Richeldi, L., du Bois, R. M., Raghu, G., et al. 2014. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*, 370 (22), 2071-82.
- [22] Roche Registration GmbH. 2018. Fachinformation Esbriet, Stand April 2018
- [23] Wollin, L., Maillet, I., Quesniaux, V., et al. 2014. Antifibrotic and anti-inflammatory activity of the tyrosine kinase inhibitor nintedanib in experimental models of lung fibrosis. *J Pharmacol Exp Ther*, 349 (2), 209-20.
- [24] Woodcock, H. V., Molyneaux, P. L. & Maher, T. M. 2013. Reducing lung function decline in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: potential of nintedanib. *Drug Des Devel Ther*, 7 503-10.
- [25] Yu, Z. H., Wang, D. D., Zhou, Z. Y., et al. 2012. Mutant soluble ectodomain of fibroblast growth factor receptor-2 IIIc attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice. *Biol Pharm Bull*, 35 (5), 731-6.