

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

Nintedanib (Ofev®)

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Modul 3 A

Idiopathische Lungenfibrose

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
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.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	12
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	22
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	28
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	46
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	48
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	48
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	54
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	64
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	64
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	68
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	70
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	73
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	77
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	78
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	80
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	81
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	83
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	83
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	93
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	93
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	94
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	98
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	99
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	99

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Pharmakologische Therapien für IPF mit Empfehlung der deutschen IPF-Konferenz.....	23
Tabelle 3-2: Selektion der Literatur für Prävalenz und Inzidenz der IPF (Volltextsichtung)..	29
Tabelle 3-3: Zusammenfassung Prävalenz und Inzidenz der IPF	41
Tabelle 3-4: Schätzung der Prävalenz und Inzidenz der IPF in Deutschland	43
Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	47
Tabelle 3-6: Herleitung der Anzahl Patienten in der GKV-Zielpopulation	47
Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	48
Tabelle 3-8 PubMed-Suchstrategie nach Publikationen zur Inzidenz und Prävalenz der IPF in Deutschland	50
Tabelle 3-9: PubMed-Suchstrategie nach Publikationen zur Inzidenz und Prävalenz der IPF ohne Begrenzung auf Deutschland	51
Tabelle 3-10: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	65
Tabelle 3-11: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	67
Tabelle 3-12: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	69
Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	71
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	73
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	75
Tabelle 3-16: 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).....	76
Tabelle 3-17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	77
Tabelle 3-18: Zusammenfassung der UAW nach Häufigkeitskategorie.....	91
Tabelle 3-19: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung (Risk-Management-Plan)	94
Tabelle 3-20: Zusätzliche Pharmakovigilanz Aktivitäten - abgeschlossene PharmakovigilanzStudien.....	98

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Systematik der ILD	13
Abbildung 2: Relative 5-Jahres-Überlebensraten verschiedener Krebsarten in Deutschland 2013-2014 im Vergleich zu IPF mit Kodierung nach der „Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme“ (International Classification of Diseases, ICD) Revision 10.	18
Abbildung 3: Radiologisches (a) und histopathologisches (b) Muster einer UIP.....	20
Abbildung 4: IPF Diagnostik-Algorithmus gemäß ATS/ERS/JRS/ALAT Leitlinie.	21
Abbildung 5: Schematische Darstellung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der IPF .	27
Abbildung 6: Prävalenz der IPF in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht nach Raghu et al.....	43
Abbildung 7: Inzidenz der IPF in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht nach Raghu et al.....	44
Abbildung 8: Prävalenz der IPF in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht nach Duchemann et al.....	45
Abbildung 9: Flow-Chart zur Suche nach Primärpublikationen zur Prävalenz und Inzidenz der IPF in und außerhalb Europas	53

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
6 MWT	6-Minute-Walk-Test (6-Minuten-Gehtest)
AEC	Alveolarepithelzellen
ALAT	Latin American Thoracic Association
ALT	Alanin-Aminotransferase
AP	Alkalische Phosphatase
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch
ATS	American Thoracic Society
AUC	Area Under the Curve (Fläche unter der Kurve)
BAL	Bronchoalveoläre Lavage
BI	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
BSC	Best Supportive Care
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
CT	Computertomografie
CYP	Cytochrom-P
DDD	Defined Daily Dose (Definierte Tagesdosis)
DILI	Drug-induced liver injury (Arzneimittelinduzierte Leberschäden)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DL _{co}	Diffusing Capacity of the Lung for Carbon Monoxide (Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECM	Extracellular Matrix (Extrazelluläre Matrix)
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EMT	Epitheliale-mesenchymale Transition
EPAR	European Public Assessment Report
ERS	European Respiratory Society
EU	Europäische Union
FDA	U. S. Food and Drug Administration

Abkürzung	Bedeutung
FEV ₁	Forced Expiratory Volume in one Second (Forcierte expiratorische Einsekunden-Kapazität)
FVC	Forced Vital Capacity (Forcierte Vitalkapazität)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GERD	Gastroesophageal Reflux Disease (Gastroösophagealer Reflux)
GGT	Gamma-Glutamyltransferase
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GM-CSF	Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor
HIRA	Korean Health Insurance Review and Assessment Service
HRCT	High Resolution Computed Tomography (Hochauflösende Computer-Tomografie)
ICD	International Classification of Diseases (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme)
IIP	Idiopathische interstitielle Pneumonie
ILD	Interstitial Lung Disease (Interstitielle Lungenerkrankung)
IPF	Idiopathic Pulmonary Fibrosis (Idiopathische Lungenfibrose)
IU	International Unit (Internationale Einheit)
JRS	Japanese Respiratory Society
k. A.	keine Angabe
KI	Konfidenzintervall
MDD	Multidisziplinäre Diskussion
MESH	Medical Subject Heading
Mio.	Million
MRHD	Maximal empfohlene Humandosis
NAC	N-Acetylcystein
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PDGF	Platelet-derived Growth Factor
PF-ILD	Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease (Progediente fibrosierende interstitielle Lungenerkrankung)
P-gp	P-Glykoprotein
PK	Pharmakokinetik

Abkürzung	Bedeutung
PZN	Pharmazentralnummer
QTc	Corrected QT (Frequenzkorrigierte QT-Zeit)
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RMP	Risk Management Plan
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Summary of Product Characteristics (Fachinformation)
SOC	System Organ Class (Systemorganklassen)
TGF- β	Transforming Growth Factor Beta
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
UIP	Usual Interstitial Pneumonia
ULN	Upper Limit of Normal (Oberer Normgrenzwert)
USA	United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika)
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor (Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor)
VEGFR	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor (Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktorrezeptor)
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Zusammenfassung der Inhalte von Modul 3

Nintedanib (Ofev[®]) ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose (IPF). Für das vorliegende Anwendungsgebiet hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) benannt: Pirfenidon (nur für Patienten mit leichter bis mittelschwerer IPF entsprechend der Zulassung) oder Best Supportive Care (BSC).

Die IPF ist eine chronische, progredient verlaufende, fibrosierende Lungenerkrankung unklarer Genese, die bei der Mehrheit der Erkrankten innerhalb weniger Jahre zum Tod führen kann. Über die Pathophysiologie der IPF ist wenig bekannt. Nach aktuellem Stand der Forschung wird die IPF als klinische Manifestation einer gestörten Wundheilungsreaktion auf wiederholte oder andauernde Schädigungen des Alveolarepithels und Verlust von Typ-I-Pneumozyten in genetisch prädisponierten Personen angesehen. Pathologisches Hauptcharakteristikum einer IPF ist eine Fibrosierung des Lungeninterstitiums, d. h. eine vermehrte Bildung des Stütz- oder Bindegewebes zwischen den Lungenbläschen (Alveolen). Als Folge einer solchen Fibrosierung kommt es zu einem Verlust an gesundem Lungengewebe. Klinisch manifestiert sich eine IPF daher auch in einer zunehmend eintretenden Luftnot. Betroffen sind hauptsächlich Menschen ab dem 55. Lebensjahr, wobei das Durchschnittsalter bei Diagnosestellung ca. 66 Jahre beträgt. Insgesamt erkranken Männer häufiger als Frauen und die Mehrzahl der Patienten weist eine positive Raucheranamnese auf. Die Prognose der IPF ist ungünstig, so beträgt das mediane Überleben nach Diagnosestellung zwei bis vier Jahre.

Nintedanib ist ein wichtiges und in der Versorgung etabliertes Arzneimittel, welches über eine Inhibition von Tyrosinkinase Einfluss auf die IPF-spezifischen Fibrosierungsreaktionen nimmt und somit eine Verlangsamung des Fortschreitens der Erkrankung ermöglicht und dabei das Risiko des Auftretens von akuten Exazerbationen reduziert. Da Nintedanib zudem ein gutes Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil aufweist, leistet dieser Wirkstoff einen bedeutsamen Beitrag zur Deckung des therapeutischen Bedarfs bei der Behandlung der IPF.

Die Zielpopulation schließt gemäß des vorliegenden Anwendungsgebiets erwachsene Patienten mit IPF ein. Für die Bestimmung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wurde eine Literaturrecherche durchgeführt. Da keine Daten für die Prävalenz und Inzidenz der IPF für Deutschland vorliegen, wurde für die Berechnungen der Patientenzahlen auf internationale Daten zurückgegriffen. Basierend auf der identifizierten relevanten Fachliteratur resultiert eine Prävalenzspanne von 2,95 bis 31,6 sowie eine Inzidenzspanne von 0,93 bis 9,3 pro 100.000 Einwohner. Für die Berechnung des Mittelwerts wurden die für Europa berichteten Daten und als Unsicherheitsbereich die sich aus allen eingeschlossenen Studien ergebende Spanne herangezogen. Daraus ergibt sich eine GKV-Zielpopulation (≥ 18 Jahre) von 8.989 (Spanne: 1.763 bis 18.881) IPF-Patienten.

Die Jahrestherapiekosten von Ofev[®] pro Patient in der Zielpopulation betragen 36.326,25 € bei 2x täglicher Einnahme von 150 mg.

Ausführliche Informationen zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

von Nintedanib im Anwendungsgebiet IPF sind in der Fachinformation von Ofev[®] beschrieben.

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. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

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

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

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

Nintedanib (Ofev[®]) ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose (IPF). Für das vorliegende Anwendungsgebiet hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) benannt.

Die zVT für Nintedanib zur Behandlung der IPF ist:

- Pirfenidon (nur für Patienten mit leichter bis mittelschwerer IPF entsprechend der Zulassung)

oder

- Best Supportive Care (BSC).

Als BSC wird eine Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

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).

Das erste Beratungsgespräch beim G-BA zu Nintedanib (Ofev[®]) im vorliegenden Anwendungsgebiet fand am 13.08.2014 statt (Beratungsanforderung 2014-B-048, Niederschrift vom 08.10.2014). Aus diesem Beratungsgespräch ging hervor, dass basierend auf dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse für den Nachweis des medizinischen Zusatznutzens gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) die in Abschnitt 3.1.1 genannte zVT festzulegen ist (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014).

Im Beratungsgespräch vom 29.06.2016 (Beratungsanforderung 2016-B-049, Niederschrift vom 04.08.2016) zur Ausgestaltung der zVT bei progredienten fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen (PF-ILD), welche unter anderem das Anwendungsgebiet der IPF umfassen, wurde vom G-BA erneut die in Abschnitt 3.1.1 genannte zVT empfohlen (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2016).

Darüber hinaus hat der G-BA in seinem Schreiben zur vorsorglichen Aufforderung zur Dossiereinreichung zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V vom 21.06.2018 die Vergleichstherapien Pirfenidon oder BSC erneut als zVT von Nintedanib (Ofev®) im Anwendungsgebiet IPF bestätigt (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2018).

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (BI) folgt den Empfehlungen des G-BA und erbringt den Nachweis des medizinischen Zusatznutzens von Nintedanib (Ofev®) im Anwendungsgebiet IPF gegenüber BSC. Hierzu werden die randomisiert kontrollierten Studien INPULSIS 1 (1199.32), INPULSIS 2 (1199.34) und 1199.187 (kontrollierte Phase) herangezogen, welche Nintedanib in Kombination mit BSC (Nintedanib/BSC) mit einer Behandlung mit BSC allein (Placebo/BSC) vergleichen.

Wie vom G-BA in der Niederschrift vom 08.10.2014 zum Beratungsgespräch zu Nintedanib (Ofev®) in IPF erläutert, können grundsätzlich für die Nutzenbewertung von Nintedanib gegenüber BSC Studien berücksichtigt werden, die Nintedanib in der Monotherapie oder in Kombination mit BSC mit einer Behandlung mit BSC allein vergleichen (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014). Die Anforderungen des G-BA an die im Vergleichsarm zur adäquaten Umsetzung von BSC zur Verfügung stehenden Therapien, sind in jeder der drei vorliegenden Studien (INPULSIS 1, INPULSIS 2 und Studie 1199.187) erfüllt (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.2).

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.

Nicht zutreffend.

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.

Grundlage dieses Abschnittes ist die Niederschrift zum Beratungsgespräch mit dem G-BA vom 13.08.2014 (Beratungsanforderung 2014-B-048, Niederschrift vom 08.10.2014), die Niederschrift zum Beratungsgespräch mit dem G-BA vom 29.06.2016 (Beratungsanforderung 2016-B-049, Niederschrift vom 04.08.2016), sowie das Schreiben des G-BA an BI zur vorsorglichen Aufforderung zur Dossiereinreichung zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V vom 21.06.2018 (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014; Gemeinsamer Bundesausschuss, 2016; Gemeinsamer Bundesausschuss, 2018).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 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. Gemeinsamer Bundesausschuss 2014. Beratungsanforderung 2014-B-048, Niederschrift vom 08.10.2014.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2016. Beratungsanforderung 2016-B-049, Niederschrift vom 24.08.2016
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2018. Vorsorgliche Aufforderung zur Dossiereinreichung vom 21.06.2018.

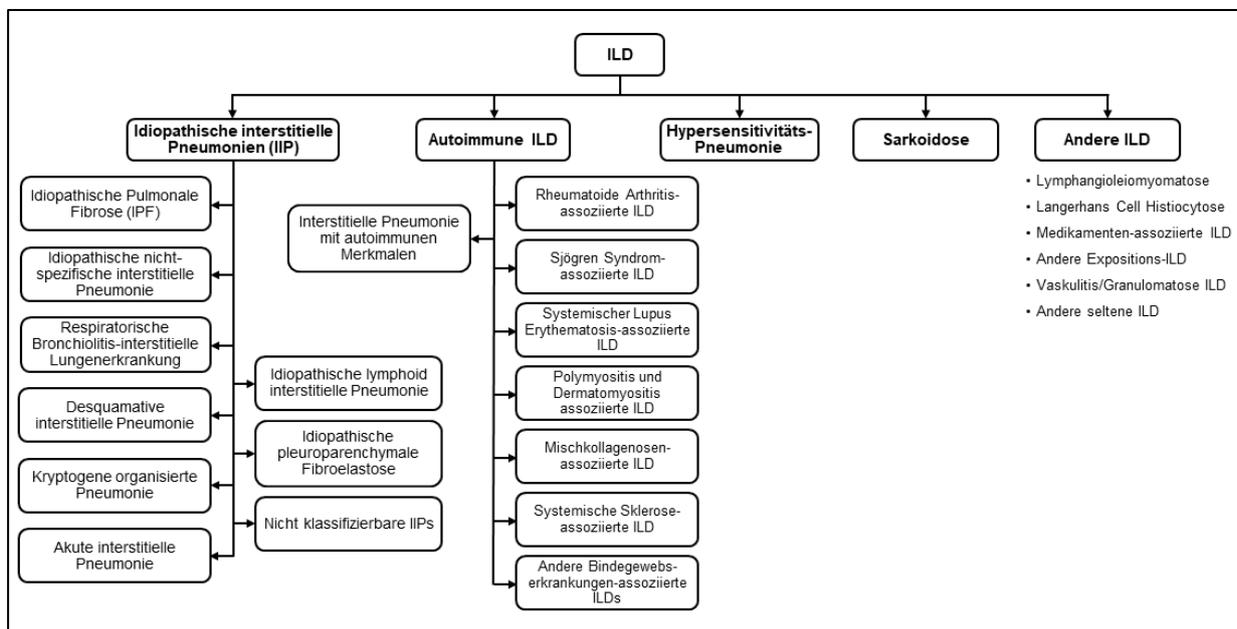
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Beschreibung der Erkrankung

Nach der Konsensus-Klassifikation der American Thoracic Society/European Respiratory Society (ATS/ERS) aus dem Jahr 2000 sowie der überarbeiteten Diagnostik-Leitlinien der ATS, ERS, Japanese Respiratory Society (JRS) und Latin American Thoracic Association (ALAT) aus den Jahren 2013 und 2018 wird die IPF zu den idiopathischen interstitiellen Pneumonien im Erkrankungsspektrum der interstitiellen Lungenerkrankungen (ILD) gezählt (Raghu et al., 2011; Travis et al., 2013; Raghu et al., 2018). Die Systematik der ILD visualisiert Abbildung 1.



Quelle: modifiziert nach (Cottin et al., 2018)

Abbildung 1: Systematik der ILD

ILD: Interstitial Lung Disease (Interstitielle Lungenerkrankung)

Symptomatik und Krankheitsverlauf

Die IPF ist eine chronisch progrediente Lungenerkrankung. Anfänglich verläuft sie meist symptomlos. Die ersten klinischen Symptome setzen schleichend ein und sind durch eine nicht erklärliche Belastungsdyspnoe sowie trockenen Husten gekennzeichnet. Patienten berichten vereinzelt auch ein initiales grippeähnliches Krankheitsgefühl. Im weiteren Krankheitsverlauf tritt bei mehr als 90% der betroffenen Patienten ein typisches inspiratorisches, beidseitig basal betontes Knisterrasseln (Sklerosiphonie) auf (Douglas et al., 2000). In späteren Stadien der Erkrankung führt bei 25-50% der Patienten eine Gewebhypoxie zu einer rundlichen Auftreibung der Fingerendglieder mit Weichteilverdickung (sogenannte Trommelschlegelfinger). Ebenso werden ausgewölbte Fingernägel (Uhrglasnägel) beschrieben (Behr, 2013). In späteren Erkrankungsstadien manifestiert sich eine zunehmende Luftnot bei immer niedrigerer Belastungsintensität, später auch im Ruhezustand. Ein Großteil der Patienten entwickelt zudem einen Reizhusten (mit oder ohne Sputum) sowie schlafassoziierte Atembeschwerden.

Im Zusammenhang mit der IPF werden viele Komorbiditäten beobachtet. So tritt u. a. die pulmonale Hypertonie mit einer Prävalenz von 10% bis 40% der ILD auf (Behr & Ryu, 2008). Auch der gastroösophageale Reflux (GERD), Emphyseme und Lungenkrebs sind Komorbiditäten der IPF, die mit einer schlechteren Prognose der Erkrankten assoziiert sind (Bouros et al., 2002; Nadrous et al., 2005; Mejia et al., 2009; Watanabe et al., 2013). Parallel können psychische Symptome, wie z. B. Schlafstörungen aufgrund der eingeschränkten Atmung, Depressionen und Angstzustände auftreten, die den Alltag der IPF-Patienten zusätzlich erschweren.

Einer der wichtigsten physiologischen Parameter zur Beurteilung der Progredienz der Erkrankung ist die forcierte Vitalkapazität (FVC). Die FVC gibt das Lungenvolumen zwischen maximaler Einatmung und maximaler forcierter Ausatmung an. Infolge der zunehmenden Vernarbung der Lunge, die deren Ausdehnungsfähigkeit herabsetzt, kommt es bei Patienten mit IPF zu einem progredienten Verlust der FVC. Bei Patienten mit IPF liegt der jährliche Verlust der FVC bei etwa 150-200 ml (Ley et al., 2011). Im Vergleich dazu beträgt der altersbedingte jährliche Verlust der FVC bei Gesunden ca. 30-65 ml (Brändli et al., 1996; Janssens, 2005; Torrisi et al., 2017). Die Abnahme der FVC bei IPF korreliert dabei sowohl mit einem Krankheitsprogress (Raghu et al., 2012) als auch mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko (du Bois et al., 2011). So zeigten du Bois et al. 2011, dass ein Abfall der FVC um 5-10% innerhalb von 24 Wochen mit einem mehr als zweifach erhöhten Mortalitätsrisiko einhergeht. Ein jährlicher Abfall der FVC um mehr als 10% innerhalb von 24 Wochen erhöhte das Mortalitätsrisiko bis um das 8-fache (Zappala et al., 2010; du Bois et al., 2011).

Seit dem Zeitpunkt der ersten frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zu Nintedanib mit G-BA Beschluss vom 03.09.2015 (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2015a) liegt ergänzende Evidenz vor, welche die Korrelation zwischen Abnahme der FVC und Mortalität bestätigt (Karimi-Shah & Chowdhury, 2015; Reichmann et al., 2015; Paterniti et al., 2017). Diese sowie weitere Bewertungen durch Fachgesellschaften und Zulassungsbehörden (Behr et al.,

2015; Karimi-Shah & Chowdhury, 2015) werden in Modul 4 näher ausgeführt (Modul 4, Abschnitt 4.5.4).

Das klinische Bild sowie der Verlauf der IPF sind heterogen und weisen eine hohe interindividuelle Variabilität auf.

Akute Exazerbationen sind durch das Auftreten oder die Zunahme einer Dyspnoe über einen Zeitraum von vier Wochen charakterisiert. Schwere und Häufigkeit akuter Exazerbationen stellen ein wichtiges prognostisches Kriterium dar. Weitere Symptome sind eine Verschlimmerung des Hustens, Fieber und vermehrtes Sputum (Parambil et al., 2005; Kim et al., 2006b; Johannson & Collard, 2013). Histologisch manifestiert sich eine akute Exazerbation als neu auftretender akuter oder organisierender, diffuser Alveolarschaden oder seltener als organisierende Pneumonie in Zonen relativ gut erhaltenen Lungenparenchyms, distal von fibrotisch veränderten Regionen (Collard et al., 2007a). Eine akute Exazerbation ist mit einer schlechten Prognose und häufigen Krankenhausaufenthalten assoziiert (Brown et al., 2015). In einer retrospektiven Studie lag das mediane Überleben von Patienten mit einer akuten Exazerbation bei 2,2 Monaten und die Letalität bei stationärer Behandlung bei 50% (Song et al., 2011). Innerhalb eines Jahres nach einer Exazerbation liegt die Sterblichkeit bei 80-90% der betroffenen Patienten (Collard et al., 2007b). In einer weiteren Analyse basierend auf sechs Studien zur klinischen Entwicklung von Nintedanib und Pirfenidon ergab sich für Patienten, die im Studienverlauf mindestens eine Exazerbation erlitten hatten, ein mehr als 10-fach höheres Sterberisiko (Paterniti et al., 2017). Schwere und Häufigkeit akuter Exazerbationen stellen somit ein wichtiges prognostisches Kriterium dar. Daher sind akute Exazerbationen patientenrelevante Ereignisse und deren Vermeidung ist ein wichtiges Therapieziel (Modul 4, Abschnitt 4.2.5.2).

Risikofaktoren

IPF ist eine Erkrankung unklarer Genese, jedoch werden in der Literatur mögliche Risikofaktoren beschrieben, die ihr Auftreten begünstigen. Dazu gehören die Exposition gegenüber exogenen Noxen durch Inhalation wie z. B. Rauchen und Stäube (Taskar & Coultas, 2006; Ley et al., 2014) und andere Umwelteinflüsse, GERD (Tobin et al., 1998; Raghu et al., 2006) ebenso wie genetische Faktoren (Marshall et al., 2000).

Vor allem für Raucher mit mehr als zwanzig Packungsjahren (Anzahl täglich konsumierter Zigarettenpackungen multipliziert mit der Zahl der Raucherjahre) besteht ein 2,25-fach erhöhtes Risiko für das Auftreten einer IPF-Erkrankung (Baumgartner et al., 1997; Ekström et al., 2014). Des Weiteren wird ein möglicher Zusammenhang zwischen der Manifestation einer IPF und verschiedenen Umweltfaktoren wie der Kontakt mit Stäuben (z. B. Messing, Blei, Stahl, Kiefer, Pflanzen, Tierhaare) und Tätigkeiten in bestimmten Berufsfeldern wie Landwirtschaft, Tierhaltung, Friseur oder Steinmetz angenommen (Miyake et al., 2005; Steele et al., 2005).

Ein abnormer saurer gastroösophagealer Reflux und die damit verbundene Mikroaspiration scheinen die Erkrankungswahrscheinlichkeit zu erhöhen (Tobin et al., 1998; Patti et al., 2005; Raghu et al., 2006). Hierbei wird vermutet, dass diese Mikroaspirationen zu chronischen

Atemwegsentzündungen verbunden mit anhaltenden Fibrosierungsreaktionen führen (Barnes et al., 2006; Linden et al., 2006).

Zudem wird zwischen der sporadischen und der familiären Form (Erkrankung bei mindestens zwei Mitgliedern derselben biologischen Primärfamilie) der IPF unterschieden, wobei nach heutigem Kenntnisstand eine histologische Differenzierung dieser Formen nicht möglich ist. Während bei der familiären Form der IPF der Einfluss einer genetischen Prädisposition naheliegend ist, wird für die sporadische Form diskutiert, ob sich eine positive Familienanamnese risikoe erhöhend auf den Krankheitseintritt auswirkt (Modul 2, Abschnitt 2.1.2). Jedoch weisen weniger als 5% der IPF-Patienten eine positive Familienanamnese auf. Es wird vermutet, dass eine Vererbung autosomal dominant mit einem dysfunktionalen Genprodukt erfolgt (Marshall et al., 2000; Hodgson et al., 2002).

Pathogenese

Intensive Forschung in den vergangenen Jahren im Bereich der IPF führte zu grundlegenden Änderungen der vormals angenommenen Pathogenese. So wurde die Vermutung, dass der IPF allein eine chronische Entzündung zugrunde liegt, verworfen. Vielmehr wird angenommen, dass die wiederholte Exposition gegenüber einem noch unbekanntem exogenen Stimulus zu einer repetitiven akuten Schädigung der Lunge führt. Neben den bislang vermuteten Entzündungsprozessen scheinen sowohl die genetische Prädisposition der Patienten als auch fehlgeleitete Fibrosierungsprozesse eine wichtige Rolle zu spielen (Gross & Hunninghake, 2001; Fernandez & Eickelberg, 2012).

Kennzeichnend für eine IPF ist eine zahlenmäßige Verminderung der Alveolarepithelzellen (AEC)-Typ-I und ein vermehrtes Auftreten bzw. eine erhöhte Aktivität von AEC-Typ-II. AEC-Typ-II treten normalerweise in geringer Anzahl auf und gelten als Vorläuferzellen der AEC-Typ-I. Sie sind sekretorisch sehr aktiv und sezernieren Surfactant sowie die Zytokine Transforming Growth Factor Beta (TGF- β) und Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor (GM-CSF) (Prasse et al., 2006).

Rezidivierende Zellschäden können durch Faktoren wie Stress des Endoplasmatischen Retikulums, Überproduktion reaktiver Sauerstoffradikale, mechanische Belastung aber auch Infektionen oder Noxen (Rauchen, diverse Stäube) getriggert werden (Selman & Pardo, 2001; Korfei et al., 2008). Ein weiteres Merkmal für eine abnorme Wundheilung bei der IPF ist die vermehrte Anzahl von neutrophilen Granulozyten und Makrophagen (Prasse et al., 2006).

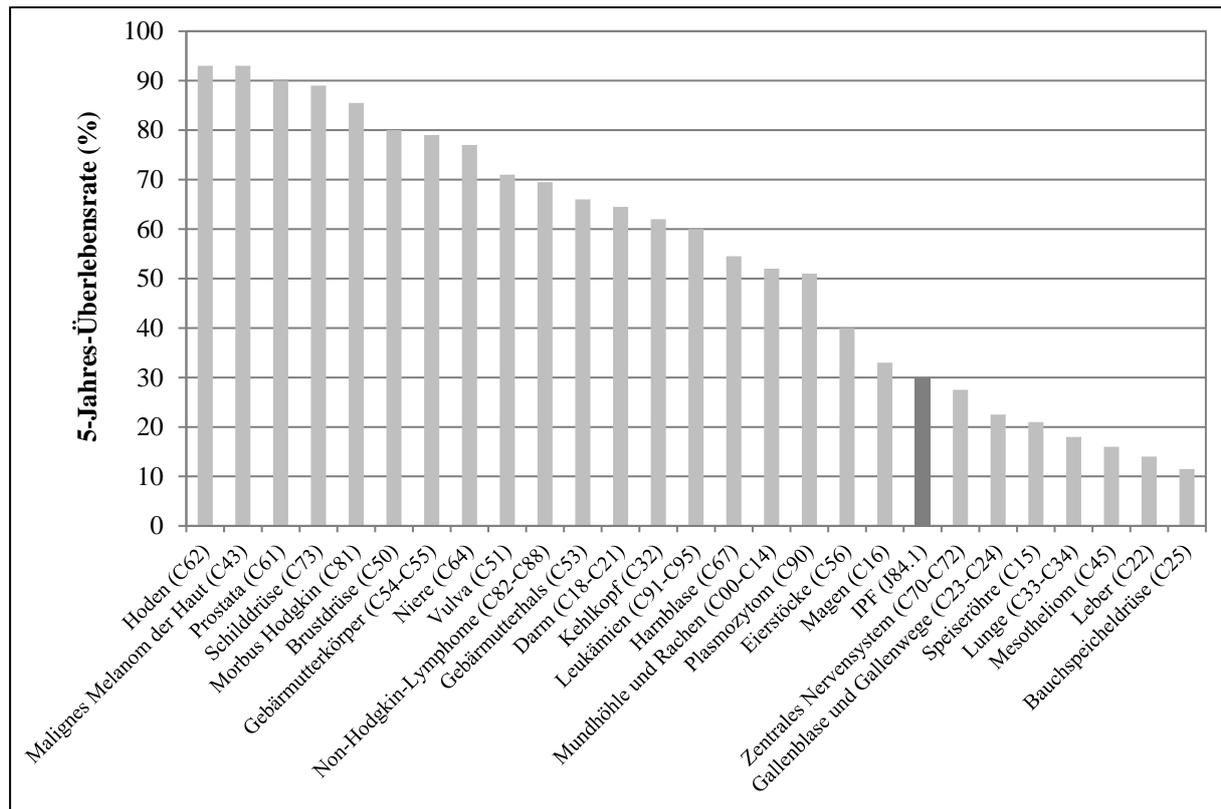
Durch die Schädigung der Epithelzellen und die Sekretion zahlreicher Wachstumsfaktoren und Zytokine, darunter TGF- β , Platelet-Derived Growth Factor (PDGF) oder Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (VEGF), kommt es u. a. zur epithelialen-mesenchymalen Transition (EMT) und zur Umgestaltung von epitheliale m Gewebe in Bindegewebe (Duffield et al., 2013; Friedman et al., 2013). Profibrotische Prozesse, die mit einer TGF- β -Aktivierung einhergehen, sind z. B. die Differenzierung von Fibroblasten zu Myofibroblasten (Scotton & Chambers, 2007). Die dabei entstehenden aktivierten Myofibroblasten sind kontraktile Zellen, die große Mengen Typ I- und Typ III-Kollagen und andere Bestandteile der extrazellulären Matrix (ECM, z. B. Fibronectin, Hyaluronsäure, Proteoglycan) sezernieren. Das gebildete

Kollagen reichert sich im Interstitium an und trägt maßgeblich zu den für IPF charakteristischen Strukturveränderungen der Lunge bei. Die Apoptose der Myofibroblasten, die ein essenzieller Schritt zur Beendigung der normalen Wundheilungsreaktion darstellt, findet vermutlich in den Fibroblastenherden einer IPF nicht statt (Kulasekaran et al., 2009).

Charakteristisch für die durch IPF veränderte Lungenstruktur sind an Honigwaben erinnernde Strukturen, die als zystische Lufträume sichtbar und häufig mit Schleim und Entzündungszellen gefüllt sind (Leslie, 2012). Auffällig ist ebenfalls eine Hyperplasie der AEC-Typ-II und des Bronchiolenepithels. Die fibrotischen Veränderungen fallen als Ansammlungen dichten Kollagens und als verstreute, subepitheliale Ansammlungen proliferierender Fibroblasten und Myofibroblasten (sogenannte Fibroblastenherde oder fibrotische Foci) auf. Diese Fibroblastenherde sind als zusammenhängendes Retikulum organisiert, das die betroffenen Lungenareale durchzieht, wobei fibrotische Veränderungen sich von betroffenen Alveolen auf benachbarte, gesunde Alveolen ausbreiten (Cool et al., 2006). Zudem kommt es zu pathologischen Veränderungen der kleinen Blutgefäße. So sind Fibroblastenherde wenig vaskularisiert, während der umgebende Grenzbereich eine erhöhte Anzahl kleiner Gefäße aufweist. Honigwaben hingegen sind durch erweiterte Blutgefäße mit Anastomosen gekennzeichnet (Hanumegowda et al., 2012; Johnson & DiPietro, 2013). Charakteristisch für eine IPF-Lunge sind die zunehmende Fibrosierung, der Untergang des Funktionsgewebes für den Gasaustausch der Lungenalveolen und die Schrumpfung der Lunge (Katzenstein & Myers, 1998).

Prognose

Die Prognose einer IPF-Erkrankung ist äußerst ungünstig. Die mediane Überlebenszeit ab Diagnosestellung beträgt zwei bis vier Jahre (Behr, 2013), wobei diese zwischen den verschiedenen Verlaufsformen variiert. Es wird von einer 5-Jahres-Überlebensrate von 20% bis 40% ausgegangen (Bjoraker et al., 1998; Kim et al., 2006a; Ley et al., 2011). Die Mortalitätsrate ist somit höher als bei vielen Krebserkrankungen (Douglas et al., 2000) (Abbildung 2).



Quelle: modifiziert nach (Robert Koch-Institut, 2017)

Abbildung 2: Relative 5-Jahres-Überlebensraten verschiedener Krebsarten in Deutschland 2013-2014 im Vergleich zu IPF mit Kodierung nach der „Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme“ (International Classification of Diseases, ICD) Revision 10.

5-Jahres-Überlebensrate der IPF basierend auf Sekundärliteratur (Kim et al., 2006a; Ley et al., 2011); 5-Jahres-Überlebensrate der Krebserkrankungen basierend auf Zahlen des Robert-Koch-Instituts ((Robert Koch-Institut, 2017) und (Robert Koch-Institut, 2018): Datenbankabfrage: altersstandardisiert, Mittelwert aus männlich und weiblich).

Ein akuter Progress der Erkrankung, z. B. durch Exazerbationen, die mit einer Häufigkeit von 5% bis 14% pro Jahr auftreten, ist mit einer noch höheren Mortalitätsrate verbunden. Etwa die Hälfte der Patienten versterben innerhalb von drei Monaten nach einer akuten Exazerbation und 80% bis 90% innerhalb von zwölf Monaten (Collard et al., 2007a; Behr, 2013).

Auch spielen Komorbiditäten im Krankheitsverlauf von IPF-Patienten prognostisch eine wichtige Rolle. So können eine pulmonale Hypertonie, ein gleichzeitig bestehendes Emphysem oder andere Begleiterkrankungen das Mortalitätsrisiko zusätzlich erhöhen (Cottin et al., 2005; Nadrous et al., 2005; Mejia et al., 2009). Bronchialkarzinome treten in 10% bis 38% der IPF-Patienten auf (Bouros et al., 2002; Watanabe et al., 2013).

Diagnose

Die Diagnose der IPF ist komplex, da diese im Rahmen der Differenzialdiagnose gegen Erkrankungen ähnlicher Symptomatik wie etwa Asthma, chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) oder kongestive Herzinsuffizienz abgegrenzt werden muss. Bei

vielen Patienten sind die Symptome bereits über einen längeren Zeitraum vor Diagnosestellung manifest (Collard et al., 2003).

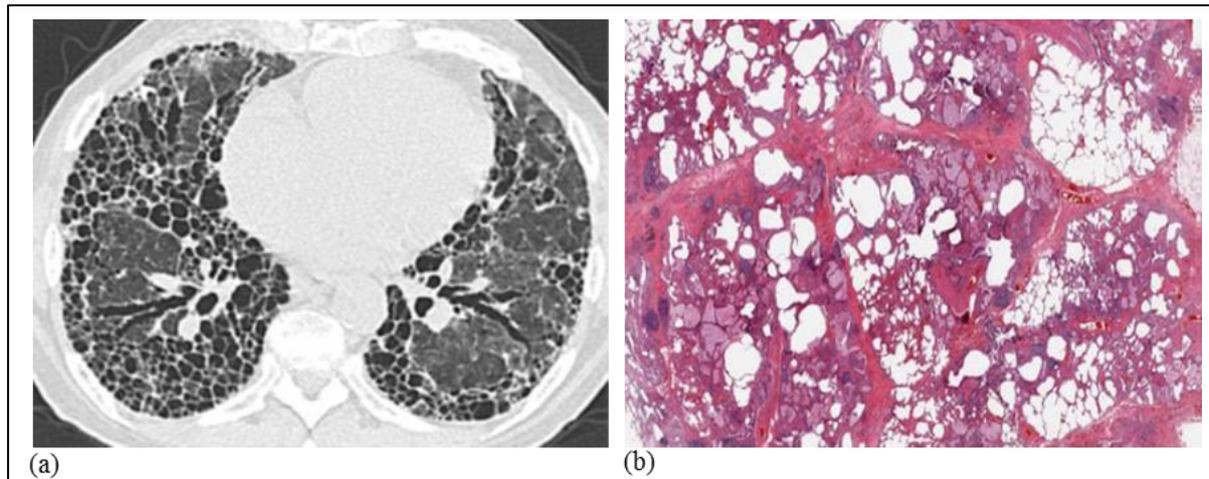
Aufgrund der Komplexität des Erscheinungsbildes der IPF sollte die Diagnosestellung durch ein multidisziplinäres Konsil von erfahrenen Pneumologen, Radiologen und Pathologen erfolgen. Die Diagnose sollte dabei anhand der aktuellen Leitlinien der ATS/ERS/JRS/ALAT erfolgen (Behr et al., 2013; Raghu et al., 2018).

Der deutschen S2k-Leitlinie folgend sollte bei jedem erwachsenen Patienten mit einer nicht anderweitig erklärbaren chronischen Belastungsdyspnoe das Vorliegen einer IPF-Erkrankung in Erwägung gezogen werden (Behr et al., 2013). Erkrankungen mit einer der IPF ähnlichen Symptomatik wie pulmonale Hypertonie, Lungenembolie, Lungenkarzinom oder koronare Herzerkrankung müssen differentialdiagnostisch ausgeschlossen werden. Dazu ist auch ein Ausschluss anderer Auslöser einer ILD wie z. B. häusliche oder berufliche Umweltbelastung wie exogen-allergische Alveolitis, Pneumokoniosen, Kollagenosen oder Arzneimitteltoxizität erforderlich. Üblicherweise erfolgt die Differenzialdiagnose bronchoskopisch mit bronchoalveolärer Lavage und einer nachfolgenden Beurteilung des alveolären Zellverteilungsmusters (Ohshimo et al., 2009).

Neben einer ausführlichen Anamnese und der Beurteilung des klinischen Bildes sind insbesondere die Bestimmung der FVC, die röntgenologische Untersuchung, die hochauflösende Computer-Tomografie (HRCT) und die Lungenbiopsie etablierte Methoden zur Diagnosestellung und Verlaufskontrolle einer IPF.

IPF-Patienten zeigen lungenfunktionell restriktive Ventilationsstörungen, in Verbindung mit einem erhöhten Quotienten aus forcierter expiratorischer Einsekunden-Kapazität (FEV_1) und FVC. Bereits in frühen Stadien der Erkrankung kann eine verminderte Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität (DL_{CO}) auftreten (Ley et al., 2011; Raghu et al., 2011). Des Weiteren kann auch ein 6-Minuten-Gehtest (6 MWT) zur prognostischen Einschätzung und als Verlaufsparemeter herangezogen werden.

Die IPF ist auf die Lungen beschränkt, wo sie sich als Muster einer Usual Interstitial Pneumonia (UIP) manifestiert und sowohl radiologisch als auch histopathologisch nachweisbar ist (Abbildung 3).



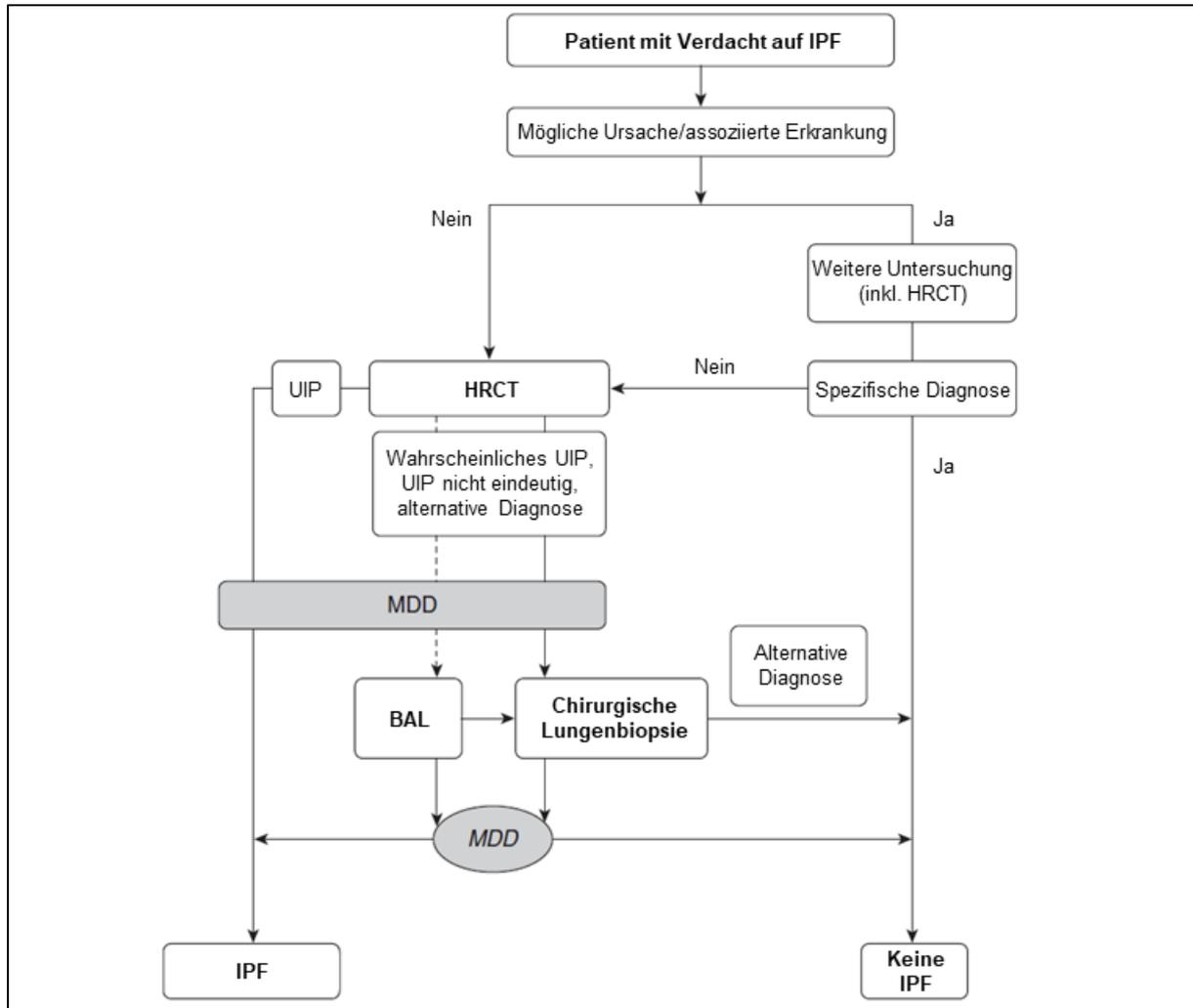
Quelle: (Behr, 2013)

Abbildung 3: Radiologisches (a) und histopathologisches (b) Muster einer UIP.

Der Goldstandard für eine gesicherte Diagnose der IPF ist die Beurteilung des radiologischen UIP-Musters in der HRCT. Die Lokalisation der UIP ist vorwiegend basal und peripher, kann aber auch subpleural entlang der Lappenspalten und der mediastinalen Pleura verlaufen (Abbildung 3 a). Dabei zeigen sich subpleural und basal retikuläre Verdichtungen im Verbund mit Traktionsbronchiektasien und den sogenannten Honigwabenstrukturen. Diese typischen Kompartimente haben einen Durchmesser von 3 bis 10 mm und können sich bis auf 2,5 cm vergrößern. Milchglasartige Dichteanhebungen (Milchglasverschattungen) treten gehäuft auf, sind aber meist wenig ausgedehnt. In einigen Fällen treten auch leicht vergrößerte mediastinale Lymphknoten auf (Raghu et al., 2011; Kreuter et al., 2013; Raghu et al., 2018).

Laut internationaler Leitlinie ist ein weiteres diagnostisches Kriterium die Lungenbiopsie, die aber aufgrund der Invasivität und der damit verbundenen Gefahr auftretender akuter Exazerbationen nur dann herangezogen werden sollte, wenn die HRCT keine eindeutige Diagnosestellung ermöglicht. In der histopathologischen Untersuchung hat das UIP-Muster bei geringer Vergrößerung ein heterogenes Erscheinungsbild. Fibrotische Areale mit narbigen und honigwabenförmigen Veränderungen wechseln sich hier mit wenig oder unveränderten Bereichen ab (Abbildung 3 b).

Der Diagnostik-Algorithmus gemäß der aktuellen Leitlinien der ATS/ERS/JRS/ALAT ist in Abbildung 4 dargestellt (Raghu et al., 2018).



Quelle: modifiziert nach (Raghu et al., 2018)

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

BAL: Bronchoalveoläre Lavage; HRCT: High Resolution Computed Tomography (Hochauflösende Computer-Tomografie); IPF: Idiopathic Pulmonary Fibrosis (Idiopathische Lungenfibrose); MDD: Multidisziplinäre Diskussion; UIP: Usual Interstitial Pneumonia

Verlaufskontrolle

Engmaschige Verlaufskontrollen in drei- bis sechsmonatigen Intervallen sind erforderlich, um einen Progress der IPF-Erkrankung, d. h. eine Verschlechterung der Symptome oder der Oxygenierung sowie das Auftreten von erkrankungs- oder therapiebedingten Komplikationen festzustellen und eine entsprechende Behandlung einleiten zu können.

Unter Ausschluss anderer erkennbarer Ursachen, z. B. Infektionen, kann bei folgenden Veränderungen von einem Progress ausgegangen werden:

- progrediente Dyspnoe,
- nachhaltige Verschlechterung der FVC oder DL_{CO} gegenüber dem Ausgangswert (FVC-Abfall um 5 bis 10% vom Sollwert) (Zappala et al., 2010; du Bois et al., 2011),
- Progress der Fibrose im HRCT gegenüber dem Ausgangsbefund,
- akute Exazerbationen oder Tod durch respiratorisches Versagen.

Charakterisierung der Zielpopulation

Die Zielpopulation von Nintedanib beinhaltet erwachsene Patienten mit einer IPF-Diagnose gemäß der ATS/ERS/JRS/ALAT-Klassifikationskriterien. Ausgenommen sind Patienten, die eine Unverträglichkeit gegenüber Nintedanib, Erdnuss, Soja oder irgendeinen anderen Inhaltsstoff des Arzneimittels haben sowie schwangere Patientinnen.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Therapie der IPF

In den vergangenen Jahren konnten durch intensive Forschung im Bereich der IPF Erkenntnisse gewonnen werden, die zu grundlegenden Änderungen der bisher angenommenen Pathogenese der IPF führten. Die Annahme, dass der IPF primär nur eine chronische Entzündung der Alveolen (Alveolitis) zugrunde läge, wurde verworfen. Dies spiegelt sich auch in einem Wandel der Behandlungskonzepte in den vergangenen Jahren wider (Gross & Hunninghake, 2001; Fernandez & Eickelberg, 2012; Behr et al., 2017).

Ursprünglich wurde als antiinflammatorische Therapie Prednisolon in Kombination mit Azathioprin eingesetzt. Die Hypothese, dass eine Alveolitis die Fibrose auslöst, erwies sich jedoch als falsch. So zeigte sich, dass der primär antientzündlich ausgerichtete Therapieansatz einer Kombination mit Azathioprin, Kortikosteroiden und N-Acetylcystein (NAC) nicht nur unwirksam, sondern sogar potenziell schädigend war. Dies wurde in der PANTHER-Studie belegt (Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network et al., 2012; Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network, 2014). In dieser doppelblinden, randomisierten und placebokontrollierten Studie wurden die IPF-Patienten mit einer Triple-Therapie (Azathioprin, Kortikosteroide und NAC) behandelt. Eine statistisch signifikante Übersterblichkeit im Verum-Arm führte bereits in der 32. Woche zum Abbruch dieses Arms der Studie. Zusätzlich wurde die Behandlung von IPF-Patienten mit NAC als

Monotherapie untersucht und gezeigt, dass diese ebenfalls keine vorteilhaften Auswirkungen auf Patienten mit leichter bis mittelschwerer IPF hatte (Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network, 2014).

Der Paradigmenwechsel in der Pathogenese der IPF führte zu einer neuartigen Ausrichtung der klinischen Forschung hin zur Entwicklung von Substanzen, die auf Signalwege der Fibrose abzielten. Allerdings konnte für die Mehrheit dieser Substanzen, die zwar biologische Plausibilität sowie positive Effekte in präklinischen Modellen der pulmonalen Fibrose aufzeigten, in klinischen Studien keine Wirksamkeit nachgewiesen werden. Ein großer Durchbruch in der IPF-Therapie kam als nach Jahrzehnten, in denen es nicht gelang, ein wirksames Behandlungsschema zu identifizieren, zwei Therapien in Phase III-Studien erfolgreich waren. Mit der Zulassung von Nintedanib und Pirfenidon stehen seither erstmals Behandlungsoptionen für IPF-Patienten zur Verfügung, die das Fortschreiten der Krankheit verlangsamen können (Raghu, 2017).

Nintedanib und Pirfenidon sind die einzigen Therapien, für die in der deutschen S2k-Leitlinie zur medikamentösen Therapie positive Empfehlungen ausgesprochen werden. Pharmakologisch-experimentelle Therapieoptionen, die zur Anwendung in Frage kommen, sind in der deutschen Leitlinie ausschließlich mit negativen Empfehlungen versehen (Behr et al., 2017) (Tabelle 3-1).

Tabelle 3-1: Pharmakologische Therapien für IPF mit Empfehlung der deutschen IPF-Konferenz

Therapie	Empfehlungsgrad	Evidenzgrad
Folgende Medikamente werden zur Behandlung der IPF empfohlen		
Nintedanib	A	1-a
Pirfenidon	A	1-a
Folgende Medikamente werden nicht zur Behandlung der IPF empfohlen		
„Triple Therapie“ (Prednisolon, Azathioprin, Acetylcystein)	A	1-b
Acetylcystein Monotherapie	B	2-b
Antikoagulation mit Vitamin-K Antagonisten	A	1-b
Imatinib	A	1-b
Ambrisentan	A	1-b
Duale Endothelinrezeptor-Antagonisten (z. B. Bosentan, Macitentan)	A	1-b
Phosphodiesterase-5-Inhibitor Sildenafil	B	2-b
Antazide Therapie als IPF Therapie ohne Hinweis auf Reflux	C	4
Quelle: (Behr et al., 2017)		
a: Empfehlungsgrad: A: starke Empfehlung; B: moderate Empfehlung; C: schwache Empfehlung		
b: Evidenzgrad: 1-a: Evidenz durch systematisches Review randomisierter kontrollierter Studien (RCT); 2b Evidenz durch eine gut geplante Kohortenstudie/RCT mäßiger Qualität; 4: Evidenz durch Fallserien/Kohorten und Fall-Kontrollstudien mäßiger Qualität		
IPF: Idiopathic Pulmonary Fibrosis (Idiopathische Lungenfibrose)		

Der Wirkstoff Pirfenidon wurde im Februar 2011 durch die Europäische Kommission zur Behandlung von leichter bis mittelschwerer IPF in der Europäischen Union (EU) zugelassen (European Medicines Agency, 2011; Roche Registration GmbH, 2018). Im Nutzenbewertungsverfahren zu Pirfenidon wurde vom G-BA für Patienten mit leichter bis mittelschwerer IPF ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen bestimmt (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2012). Patienten mit schweren Krankheitsstadien sind gemäß Zulassung von der Therapie mit Pirfenidon ausgeschlossen. Pirfenidon weist *in vitro* und *in vivo* antifibrotische, antientzündliche und antioxidative Effekte auf. Dennoch ist der Wirkmechanismus weitgehend unbekannt. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass Pirfenidon die Akkumulation von Entzündungszellen im betroffenen Gewebe als Reaktion auf potenziell krankheitsauslösende Reize reduziert (Roche Registration GmbH, 2018).

Mit Nintedanib steht seit März 2015 die zweite in Deutschland zugelassene Therapieoption für IPF-Patienten zur Verfügung. Nintedanib (BIBF 1120) ist ein oral anwendbarer, niedermolekularer Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) aus der anatomisch-therapeutisch-chemischen (ATC)-Klasse der Proteinkinase-Inhibitoren. Ergebnisse aus *in vitro* und *in vivo* Studien haben gezeigt, dass eine Hemmung des Tyrosinkinase-Signalweges die Progression der Erkrankung verlangsamt. Die Wirkmechanismen von Pirfenidon und Nintedanib unterscheiden sich voneinander (Modul 2, Abschnitt 2.1.2) (European Medicines Agency, 2014). Mit dem Beschluss vom 03.09.2015 hat der G-BA für Nintedanib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit IPF einen geringen Zusatznutzen bestimmt (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2015a). Diese Einstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens basierte auf den in den Zulassungsstudien INPULSIS 1 und INPULSIS 2 gezeigten Vorteilen hinsichtlich akuter Exazerbationen. Darüber hinaus wurden die Studienergebnisse zur Lebensqualität unterstützend zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen.

In der deutschen S2k-Leitlinie werden zusätzlich nicht-pharmakologische Interventionen wie die Sauerstoff-Therapie oder die pulmonale Rehabilitation empfohlen. Es konnte zwar anhand einer multivariaten Analyse kein Überlebensvorteil von Sauerstoff-therapierten Patienten gezeigt werden, dennoch kam es zu einer patientenrelevanten Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei Patienten mit Ruhe-Hypoxämie (Morrison & Stovall, 1992).

Die pulmonale Rehabilitation mit aerober Konditionierung, Kraft- und Beweglichkeits-training, Schulungen sowie psychosozialer Betreuung kann ebenfalls eine vorübergehende Verbesserung der Krankheitssymptome und der damit verbundenen Lebensqualität bewirken (Holland et al., 2008; Nishiyama et al., 2008; Kenn et al., 2013). Der Nutzen dieser Intervention ist für jeden IPF-Patienten individuell und auch abhängig vom Stadium der Erkrankung (Kozu et al., 2011).

Therapiebegleitend werden eine Raucherentwöhnung sowie Impfungen zur Vermeidung von Infektionen wie Influenza oder Pneumokokken für sinnvoll erachtet. Begleiterkrankungen wie eine pulmonale Hypertonie oder GERD sollten im Bedarfsfall symptomatisch behandelt werden.

Zur Behandlung von akuten Exazerbationen werden Kortikosteroide eingesetzt (Behr et al., 2013), allerdings ist deren Wirksamkeit dort nicht belegt. Die Vermeidung von akuten Exazerbationen stellt ein wichtiges Therapieziel dar.

Die Lungentransplantation bietet die einzige Option, den Verlauf der IPF zu unterbrechen. Sofern möglich, sollte eine frühzeitige Evaluierung und Listung für eine Lungentransplantation von IPF-Patienten mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko erfolgen (Behr et al., 2013).

Therapeutischer Bedarf

Die IPF ist eine progrediente, unheilbare Erkrankung, die bei der Mehrheit der Erkrankten innerhalb weniger Jahre zum Tod führen kann (Bjoraker et al., 1998; Douglas et al., 2000; Kim et al., 2006b). Nintedanib und Pirfenidon sind die derzeit einzigen in Deutschland für die Behandlung von IPF-Patienten zugelassenen Arzneimittel. Mit diesen Therapien stehen Behandlungsoptionen zur Verfügung, die das Fortschreiten der Krankheit verlangsamen und dementsprechend als bevorzugte Therapien in der deutschen S2k-Leitlinie zur medikamentösen Therapie empfohlen werden (Behr et al., 2017). Somit leisten Nintedanib und Pirfenidon einen entscheidenden Beitrag zur Deckung des therapeutischen Bedarfs in der Behandlung von IPF-Patienten.

Wie in Modul 2 (Modul 2, Abschnitt 2.1.2) beschrieben, hemmt Nintedanib mehrere Rezeptor-Tyrosinkinasen, die für die Proliferation, Migration und Transformation von Fibroblasten und Myofibroblasten relevante Signalwege anschalten. Diese zellulären Prozesse wiederum spielen eine wichtige Rolle bei den für die IPF charakteristischen pathologisch-anatomischen Umbau- und Vernarbungsvorgängen der Lunge. Somit kann von einem Arzneimittel, das diese Signalwege hemmt, eine Verlangsamung des pathologischen Umbaus der Lunge erhofft werden. Die Bindegewebsnarben in der Lunge erhöhen die Steifigkeit und setzen die Fähigkeit der Lunge zur Ausdehnung beim Einatmen herab. Unmittelbares funktionelles Korrelat dieser progredienten Vernarbungsprozesse der Lunge ist der fortschreitende Verlust an Lungenfunktion über die Zeit. Daher ist aufgrund des Wirkmechanismus von Nintedanib zu erwarten, dass unter einer Behandlung mit Nintedanib die Patienten von einem langsameren Verlust an Lungenfunktion profitieren. Der maßgebliche Nutzen besteht darin, dass ihnen über die Zeit noch mehr „belüftbares“ Lungenvolumen zur Verfügung steht. Dies wirkt sich positiv auf Mortalität, Morbidität und Lebensqualität aus.

Nintedanib wurde am 15.01.2015 im Rahmen eines „accelerated assessments“ als erstes Arzneimittel zur Behandlung aller Krankheitsstadien der IPF durch die Europäische Kommission zugelassen (European Commission (EC), 2019). Die US-amerikanische Gesundheitsbehörde Food and Drug Administration (FDA) hatte Nintedanib bereits den Status eines Therapiedurchbruchs (Breakthrough Therapy Designation) erteilt und ebenfalls in einem beschleunigten Verfahren am 15. Oktober 2014 in den Vereinigten Staaten von Amerika (USA) zugelassen (U. S. Food and Drug Administration, 2014). Der therapeutische Bedarf wurde letztlich auch durch die Orphan Designation in der Behandlung der IPF

bestätigt, die ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nur dann erhalten kann, wenn bisher keine zufriedenstellende Behandlung in dieser Indikation besteht und das Arzneimittel von erheblichem Nutzen für die Betroffenen sein wird (European Medicines Agency, 2015).

Mortalität

Wie bereits beschrieben ist die IPF eine progrediente, unheilbare Erkrankung, die bei der Mehrheit der Erkrankten innerhalb weniger Jahre zum Tod führen kann (Bjoraker et al., 1998; Douglas et al., 2000; Kim et al., 2006b). Nintedanib und Pirfenidon sind therapeutisch bedeutsame Optionen zur Verlangsamung der Progredienz durch eine verminderte Abnahme der Lungenfunktion im Krankheitsverlauf. Hierbei kommt der FVC aus klinischer Sicht eine hervorgehobene Bedeutung zu. Der prognostische Wert der FVC im Hinblick auf die Mortalität ist in der Literatur unstrittig. Eine Korrelation zwischen dem Ausmaß der jährlichen Abnahme der FVC und einer erhöhten Sterblichkeit konnte u. a. durch du Bois et al. 2011 und durch Zappala et al. 2010 belegt werden. So geht ein Abfall der FVC um mindestens 10 Prozentpunkte vom Sollwert innerhalb von sechs Monaten mit einem vier- bis achtfach erhöhten Risiko einher, innerhalb der folgenden zwölf Monate zu versterben (Zappala et al., 2010; du Bois et al., 2011). Seit dem Zeitpunkt der ersten frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zu Nintedanib mit G-BA Beschluss vom 03.09.2015 (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2015a) liegt ergänzende Evidenz vor, welche die Korrelation zwischen Abnahme der FVC und Mortalität bestätigt (Karimi-Shah & Chowdhury, 2015; Reichmann et al., 2015; Paterniti et al., 2017). Diese sowie Bewertungen durch Fachgesellschaften und Zulassungsbehörden (Behr et al., 2015; Karimi-Shah & Chowdhury, 2015) werden im Modul 4 näher ausgeführt (Modul 4, Abschnitt 4.5.4). Nintedanib wirkt dem Abfall der FVC entgegen und leistet somit einen wichtigen therapeutischen Beitrag zur Reduktion der Mortalität (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3.1.2).

Morbidität

IPF ist eine Erkrankung mit einer hohen Krankheitslast, die sowohl auf die krankheitstypische Symptomatik, insbesondere auf Exazerbationen und Dyspnoe, als auch auf Begleiterkrankungen zurückgeführt werden kann. Diese haben einen maßgeblichen Einfluss auf die Progredienz der Erkrankung und gehen mit einer sukzessiven Verschlechterung der körperlichen Verfassung einher. Akute Exazerbationen führen zu einer weiteren Verschlechterung des ohnehin schon eingeschränkten Gesundheitszustands und sind mit einer hohen Sterblichkeit assoziiert (Song et al., 2011). Innerhalb eines Jahres nach einer Exazerbation liegt die Sterblichkeit bei 80-90% der betroffenen Patienten (Collard et al., 2007b). In einer weiteren Analyse basierend auf sechs Studien zur klinischen Entwicklung von Nintedanib und Pirfenidon ergab sich für Patienten, die im Studienverlauf mindestens eine Exazerbation erlitten hatten, ein mehr als 10-fach höheres Sterberisiko (Paterniti et al., 2017). Schwere und Häufigkeit akuter Exazerbationen stellen somit ein äußerst wichtiges prognostisches Kriterium dar. Daher sind akute Exazerbationen patientenrelevante Ereignisse und deren Vermeidung ist ein wichtiges Therapieziel.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Epidemiologische Literatur der IPF steht nur in einem sehr begrenzten Umfang zur Verfügung. Dies ist zunächst darauf zurückzuführen, dass es sich bei der IPF um eine seltene Erkrankung handelt. Erschwerend kommen die Komplexität bei der Diagnosestellung der IPF und die häufig geänderte Definition hinzu, wobei letztere den Vergleich im Zeitverlauf erschwert. Die aktuell gültigen Diagnosekriterien gehen auf eine Publikation von Katzenstein und Myers aus dem Jahr 1998 zurück (Katzenstein & Myers, 1998) und wurden im Jahr 2000 erstmalig in Form von international konsentierten Diagnosekriterien der ATS/ERS veröffentlicht (American Thoracic Society & European Respiratory Society, 2000). Dementsprechend wurde die IPF als eigenständige Kodierung erstmalig in der „Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme“ (International Classification of Diseases, ICD) Revision 10 berücksichtigt (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), 2018). Die internationalen Diagnosekriterien wurden im Jahr 2011 sowie 2018 durch die ATS, die ERS, die JRS und die ALAT überarbeitet (Raghu et al., 2011; Raghu et al., 2018).

Zur Identifikation relevanter Quellen zur Epidemiologie der Zielerkrankung wurde am 27.08.2018 eine Literaturrecherche in PubMed durchgeführt (Abschnitt 3.2.6).

Die Suche ergab keine relevanten Treffer für Deutschland.

Aufbauend auf der Vorgehensweise aus dem Dossier zur Nutzenbewertung zu Nintedanib vom 12.03.2015 (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2015b) wurde daher Literatur zur Prävalenz und Inzidenz der IPF aus anderen Ländern gesucht und diese auf Basis der Titel und Abstracts auf Relevanz für die Fragestellung des vorliegenden Dossiers geprüft und selektiert (Abschnitt 3.2.6). Publikationen, die nach Titel- und Abstract-Screening nicht ausgeschlossen wurden, wurden einer Volltextsichtung unterzogen. Es wurden insgesamt 31 neue Volltexte gesichtet (Tabelle 3-2) und gemäß der folgenden Kriterien selektiert:

Einschlusskriterien

- Einschluss von Publikationen, deren Volltext relevante Informationen zur Prävalenz oder Inzidenz der Erkrankung beinhaltet und in deutscher oder englischer Sprache zugänglich ist.
- Einschluss von Publikationen, deren Daten gemäß der ATS/ERS/(JRS/ALAT)-Diagnosekriterien für eine IPF erhoben wurden.
- Einschluss von Publikationen, aus denen eindeutig hervorgeht, auf welchen Studien und Zeiträumen die Angaben basieren.

Aufgrund der limitierten Datenlage wurde Literatur unabhängig vom Länderkontext recherchiert. Identifizierte Reviews wurden auf relevante Referenzen überprüft und die dabei identifizierten Publikationen ergänzend im Volltext gesichtet, sofern sie nicht bereits direkt durch die Suche gefunden wurden.

Tabelle 3-2: Selektion der Literatur für Prävalenz und Inzidenz der IPF (Volltextsichtung)

Quelle	Land (Zeitraum Datenerhebung)	Ausschlussgrund	Anmerkung
Eingeschlossene Reviews			
Borchers et al. 2011 (Borchers et al., 2011)	keine Angabe	-	relevante Publikationen wurden im Volltext gesichtet
Hutchinson et al. 2015 (Hutchinson et al., 2015)	keine Angabe	-	relevante Publikationen wurden im Volltext gesichtet
Kaunisto et al. 2013 (Kaunisto et al., 2013)	Amerika, Australien, Europa, Asien (01/2001-09/2012)	-	relevante Publikationen wurden im Volltext gesichtet
Ley und Collard 2013 (Ley & Collard, 2013)	keine Angabe	-	relevante Publikationen wurden im Volltext gesichtet
Meltzer und Noble 2008 (Meltzer & Noble, 2008)	keine Angabe	-	relevante Publikationen wurden im Volltext gesichtet
Myllärniemi 2014 (Myllärniemi, 2014)	USA (keine Angabe)	-	relevante Publikationen wurden im Volltext gesichtet
Nalysnyk et al. 2012 (Nalysnyk et al., 2012)	weltweit (01/1990-08/2011)	-	relevante Publikationen wurden im Volltext gesichtet

Quelle	Land (Zeitraum Datenerhebung)	Ausschlussgrund	Anmerkung
Ausgeschlossene Reviews			
Akgün et al. 2012 (Akgün et al., 2012)	keine Angabe	keine neuen Primärquellen referenziert	
Annesi-Maesano et al. 2013 (Annesi-Maesano et al., 2013)	Europa	keine neuen Primärquellen referenziert	
Barratt et al. 2018 (Barratt et al., 2018)	keine Angabe	keine neuen Primärquellen referenziert	
Behr 2013 (Behr, 2013)	keine Angaben	keine neuen Primärquellen referenziert	
Caminati et al. 2015 (Caminati et al., 2015)	keine Angabe	keine neuen Primärquellen referenziert bzw. sehr alte Primärstudien	
Huang et al. 2013 (Huang et al., 2013)	China	keine neuen Primärquellen referenziert	
Lynch et al. 2016 (Lynch et al., 2016)	keine Angabe	keine neuen Primärquellen referenziert	
McCarthy et al. 2017 (McCarthy et al., 2017)	keine Angabe	keine neuen Primärquellen referenziert	
Olson und Swigris 2012 (Olson & Swigris, 2012)	keine Angabe	keine neuen Primärquellen referenziert	
Sgalla et al. 2016 (Sgalla et al., 2016)	keine Angabe	keine neuen Primärquellen referenziert	
Sun et al. 2017 (Sun et al., 2017)	Ost-Asien	keine neuen Primärquellen referenziert	
Zeki et al. 2010 (Zeki et al., 2010)	keine Angabe	keine neuen Primärquellen referenziert	
eingeschlossene Primärliteratur			
Agabiti et al. 2014 (Agabiti et al., 2014)	Italien (2005-2009)	-	Daten zur Inzidenz und Prävalenz
Duchemann et al. 2017 (Duchemann et al., 2017)	Frankreich (2012)	-	Daten zur Prävalenz und Inzidenz. Alters- und geschlechtsspezifische Prävalenz
Fernández Pérez et al. 2010 (Fernandez Perez et al., 2010)	Olmstead County Minnesota, USA (1997-2005)	-	Daten zur Prävalenz und Inzidenz sowie deren Alters- und Geschlechtsabhängigkeit
Fernandez et al. 2012 (Fernandez et al., 2012)	Neufundland und Labrador, Kanada (01/2006-07/2011)	-	Daten zur Prävalenz
Gjonbrataj et al. 2015 (Gjonbrataj et al., 2015)	Südkorea (2008-2012)	-	Daten zur Inzidenz

Quelle	Land (Zeitraum Datenerhebung)	Ausschlussgrund	Anmerkung
Hodgson et al. 2002 (Hodgson et al., 2002)	Finnland (1997-1998)	-	Daten zur Prävalenz und zur Entwicklung der Erkrankungshäufigkeit
Hyldgaard et al. 2014 (Hyldgaard et al., 2014)	Dänemark (2003-2009)	-	Daten zur Inzidenz und Entwicklung der Häufigkeiten der Neuerkrankungen
Karakatsani et al. 2009 (Karakatsani et al., 2009)	Griechenland (2004)	-	Daten zur Prävalenz und Inzidenz
Kornum et al. 2008 (Kornum et al., 2008)	Dänemark (2001-2005)	-	Daten zur Inzidenz
Musellim et al. 2014 (Musellim et al., 2014)	Türkei (2007-2009)	-	Daten zur Inzidenz
Natsuizaka et al. 2014 (Natsuizaka et al., 2014)	Japan (2003-2007)	-	Daten zur Prävalenz und Inzidenz
Ohno et al. 2008 (Ohno et al., 2008)	Japan (2005)	-	Daten zur Prävalenz der IIP und Anteil der IPF an IIP
Raghu et al. 2006 (Raghu et al., 2006)	USA (1996-2000)	-	Daten zur Prävalenz und Inzidenz sowie deren Alters- und Geschlechtsabhängigkeit
Xaubet et al. 2004 (Xaubet et al., 2004)	Spanien (2000-2001)	-	Daten zur Inzidenz
ausgeschlossene Primärliteratur			
Baddini-Martinez et al. 2015 (Baddini-Martinez & Pereira, 2015)	Brasilien	Daten zur Inzidenz und Prävalenz aus US Daten kalkuliert, kein direkter Bezug auf ATS/ERS/(JRS/ALAT)-Kriterien	
Barber und Fishwick 2012 (Barber & Fishwick, 2012)	Kommentar zu Navaratnam 2011	keine relevanten Angaben zur Prävalenz und Inzidenz	
Bouros et al. 2018 (Bouros et al., 2018)	Griechenland	keine Daten zu Inzidenz und Prävalenz	
Coultas et al. 1994 (Coultas et al., 1994)	USA (1988-1990)	kein Bezug auf ATS/ERS-Diagnosekriterien	
Esposito et al. 2015 (Esposito et al., 2015)	USA (2006-2012)	kein direkter Bezug auf ATS/ERS/(JRS/ALAT)-Kriterien	
Gribbin et al. 2006 (Gribbin et al., 2006)	UK (1991-2003)	kein Bezug auf ATS/ERS-Diagnosekriterien	

Quelle	Land (Zeitraum Datenerhebung)	Ausschlussgrund	Anmerkung
Harari et al. 2016 (Harari et al., 2016)	Italien (2005-2010)	kein direkter Bezug auf ATS/ERS/(JRS/ALAT)- Kriterien	
Hopkins et al. 2016 (Hopkins et al., 2016)	Kanada (2007-2011)	kein direkter Bezug auf ATS/ERS/(JRS/ALAT)- Kriterien	
Hyldgaard 2015 (Hyldgaard, 2015)	Dänemark	Beinhaltet keine neuen Daten zur Inzidenz und Prävalenz (Daten bereits in Hyldgaard et al. 2014 enthalten)	
Jo et al. 2017 (Jo et al., 2017)	Australien	keine Daten zur Inzidenz und Prävalenz	
Kim et al. 2017 (Kim et al., 2017)	Südkorea (2009-2013)	kein direkter Bezug auf ATS/ERS/(JRS/ALAT)- Kriterien	
Kolek 1994 (Kolek, 1994)	Tschechische Republik (1981-1990)	kein Bezug auf ATS/ERS-Diagnosekriterien	
Lai et al. 2012 (Lai et al., 2012)	Taiwan	kein Bezug auf ATS/ERS-Diagnosekriterien	
Lee et al. 2016 (Lee et al., 2016)	Südkorea (2010-2013)	kein direkter Bezug auf ATS/ERS/(JRS/ALAT)- Kriterien	
Navaratnam et al. 2011 (Navaratnam et al., 2011)	UK (2000-2009)	kein direkter Bezug auf ATS/ERS-Kriterien	Autoren räumen ein, dass auch andere ILD-Typen eingeschlossen sein könnten.
Olson et al. 2007 (Olson et al., 2007)	USA (1992-2003)	kein Bezug auf ATS/ERS-Diagnosekriterien	
Pedraza-Serrano et al. 2017 (Pedraza-Serrano et al., 2017)	Spanien (2004-2013)	kein direkter Bezug auf ATS/ERS/(JRS/ALAT)- Kriterien	
Raghu et al. 2016 (Raghu et al., 2016)	USA (2004-2010)	kein direkter Bezug auf ATS/ERS/(JRS/ALAT)- Kriterien	
Raghu et al. 2014 (Raghu et al., 2014)	USA (2001-2011)	keine Dossier-relevanten Angaben zu Prävalenz und Inzidenz	
Raimundo et al. 2016 (Raimundo et al., 2016)	USA (2009-2011)	kein direkter Bezug auf ATS/ERS/(JRS/ALAT)- Kriterien	

Quelle	Land (Zeitraum Datenerhebung)	Ausschlussgrund	Anmerkung
Sadraei et al. 2013 (Sadraei et al., 2013)	Iran (1988-2008)	Einhaltung der ATS/ERS-Diagnosekriterien für den Einschluss der Studienteilnehmer unklar	
Storme et al. 2017 (Storme et al., 2017)	Kanada (2006-2013)	kein direkter Bezug auf ATS/ERS/(JRS/ALAT)- Kriterien	
Strongman et al. 2018 (Strongman et al., 2018)	UK (2000-2012)	kein direkter Bezug auf ATS/ERS/(JRS/ALAT)- Kriterien	
Swigris et al. 2012 (Swigris et al., 2012)	USA (1989-2007)	keine relevanten Angaben zu Prävalenz und Inzidenz	nur Daten zu Mortalität abhängig von der Ethnizität
Tarride et al. 2018 (Tarride et al., 2018)	Kanada (2006-2011)	kein direkter Bezug auf ATS/ERS/(JRS/ALAT)- Kriterien	
Thomeer et al. 2001 (Thomeer et al., 2001)	Belgien (1992-1996)	kein Bezug auf ATS/ERS-Diagnosekriterien	
Tinelli et al. 2005 (Tinelli et al., 2005)	Italien (Ende 2000-18.01.2005)	Großteil der Patienten nicht nach ATS/ERS-Kriterien diagnostiziert	
von Plessen et al. (von Plessen et al., 2003)	Norwegen (1984-1998)	kein Bezug auf ATS/ERS-Diagnosekriterien	
ALAT: Latin American Thoracic Association; ATS: American Thoracic Society; ERS: European Respiratory Society; IIP: Idiopathische interstitielle Pneumonien; JRS: Japanese Respiratory Society; ILD: Interstitial Lung Disease (Interstitielle Lungenerkrankung); IPF: Idiopathic Pulmonary Fibrosis (Idiopathische Lungenfibrose)			

Es wurden fünf Publikationen identifiziert, die seit der Recherche vom 15.12.2014 veröffentlicht wurden und relevante Angaben zur Inzidenz oder Prävalenz entsprechend den Einschlusskriterien enthielten (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2015b). Damit wurden insgesamt 14 Publikationen eingeschlossen (Tabelle 3-3). Diese werden im Folgenden näher beschrieben und bewertet.

Fernandez et al. 2012 (Fernandez et al., 2012)

Fernandez et al. untersuchten eine Kohorte familiärer und sporadischer IPF-Patienten auf Neufundland und Labrador (Kanada) im Zeitraum Januar 2006 bis Juli 2011 im Hinblick auf klinische und genetische Eigenschaften.

90% aller IPF-Patienten aus allen pneumologischen Zentren auf Neufundland und Labrador gaben ihr Einverständnis zur Teilnahme an der Erhebung. Anschließend wurden die Patientenakten gesichtet und alle Patienten eingeschlossen, deren IPF durch Biopsie belegt war (UIP) oder die die ATS/ERS-Kriterien aus dem Jahr 2002 erfüllten.

Bezogen auf die Bevölkerung Neufundlands von 400.925 Einwohnern älter als 19 Jahre berichteten Fernandez et al. 13,22 prävalente IPF-Patienten pro 100.000 Einwohner.

Die Übertragbarkeit dieser Ergebnisse auf andere Länder ist mit Unsicherheit behaftet. Als kanadische Insel wurde mit Neufundland und Labrador eine abgelegene Region mit isolierter Bevölkerung betrachtet. Insbesondere die familiäre IPF trat nach Ansicht der Autoren bedingt durch eine geringe genetische Durchmischung gehäuft auf. Zudem war die Studie nicht darauf ausgelegt, die Prävalenz der IPF zu erheben, sondern die prävalenten Fälle im Hinblick auf ihre klinischen und genetischen Eigenschaften zu charakterisieren.

Fernández Pérez et al. 2010 (Fernandez Perez et al., 2010)

Fernández Pérez et al. untersuchten Prävalenz, Inzidenz und klinische Ursachen der IPF in Olmstead County Minnesota (USA) in den Jahren 1997 bis 2005.

Die Analyse einer populationsbezogenen Datenbank nach den Aufgriff-Kriterien ICD 9 Code 516.3 und krankenhausadaptierte ICD Codes 517 und 519 ergab 596 Patienten. Diese wurden auf Basis der kompletten Patientenakten (stationär und ambulant) nach einer engen Falldefinition gemäß der ATS/ERS-Diagnosekriterien (2002) selektiert und die Prävalenz und Inzidenz alters- und geschlechtsadjustiert auf die Gesamtbevölkerung hochgerechnet.

Auf 47 Patienten traf diese enge Falldefinition zu. Die Hochrechnung ergab eine Prävalenz der IPF von 27,9 pro 100.000 Einwohner und eine Inzidenz von 8,8 pro 100.000 Einwohner. Limitationen ergeben sich aus der regionalen Begrenzung der Erhebung und der damit verbundenen vergleichsweise geringen Fallzahl.

Hodgson et al. 2002 (Hodgson et al., 2002)

Ziel dieser Analyse war die Untersuchung der Prävalenz der IPF gemäß der ATS/ERS-Empfehlungen aus dem Jahr 2000 in Finnland im Zeitraum 1997 bis 1998. Hierzu wurden nach Angabe der Autoren 1.445 stationäre oder ambulante Patienten mit der Diagnose J84.1 untersucht.

Aus den Datenbanken aller finnischen Lungenkliniken (n=29) wurden Fälle mit ICD 10-Code J84.1 aufgegriffen und nach ATS/ERS-Kriterien selektiert. Ergänzend erfolgten eine Differenzierung nach familiärer und sporadischer IPF sowie eine Extrapolation auf die Gesamtpopulation.

Hodgson et al. berichten eine Prävalenz von 16 bis 18 pro 100.000 Einwohner. Es wurde kein Unterschied zwischen den Geschlechtern beobachtet.

Karakatsani et al. 2009 (Karakatsani et al., 2009)

Karakatsani et al. untersuchten die Epidemiologie interstitieller Lungenerkrankungen in Griechenland im Jahr 2004.

Zur Datenerhebung wurden alle Lungenfachkliniken mit Behandlungsschwerpunkt idiopathische interstitielle Pneumonie (IIP) in Griechenland kontaktiert. Die teilnehmenden Zentren deckten etwa 60% der griechischen Bevölkerung über 15 Jahren ab und waren nach Aussage der Autoren wahrscheinlich repräsentativ für alle kontaktierten Zentren. Mittels Fragebogen dokumentierten die Fachärzte der teilnehmenden Zentren demografische Daten, die exakte Diagnose sowie die diagnostische Methode aller prävalenten und inzidenten Patienten im Jahr 2004. Zur Klassifikation der IPF wurden die ATS/ERS-Kriterien aus dem Jahre 2002 zugrunde gelegt. Es wurden 967 ILD-Patienten eingeschlossen, wobei 19,5% an einer IPF erkrankt waren.

Die Erhebung zeigte eine Prävalenz der IPF von 3,38 pro 100.000 Einwohner und eine Inzidenz von 0,93 pro 100.000 Einwohner.

Im Vergleich mit anderen Erhebungen ergab sich eine sehr geringe Prävalenz und Inzidenz der IPF für Griechenland. Es könnte sich hierbei sowohl um reale als auch um methodisch bedingte Unterschiede als Folge verschiedener Studiendesigns handeln. Zudem unterscheidet sich die Versorgungsstruktur stark von anderen europäischen Ländern. Ein weiterer möglicher Grund ist ein Selektions-Bias durch eine selektive Erhebung in Lungenfachkliniken. Allerdings zeigen Erfahrungen, dass die Mehrheit der ILD-Patienten von Pneumologen behandelt wird.

Kornum et al. 2008 (Kornum et al., 2008)

Kornum et al. untersuchten die Inzidenz interstitieller Lungenerkrankungen und deren Veränderung in Dänemark im Zeitraum 1995 bis 2005.

Es wurden 21.765 ILD-Patienten in der Analyse berücksichtigt. Der Aufgriff erfolgte auf Basis einer populationsbezogenen Datenbank nach ICD 10 Codes der Krankenhaus-Entlassungsdiagnose (J84.1). Die Inzidenz wurde für die Zeiträume 1995 bis 2000 und 2001 bis 2005 separat ausgewertet und altersadjustiert bezogen auf die Weltbevölkerung aus dem Jahr 2000 berechnet (Altersgruppen 0-14 Jahre, 15-39 Jahre, 40-64 Jahre, 65-79 Jahre und über 80 Jahre).

Für den Zeitraum 1995 bis 2000 errechnete sich eine altersstandardisierte Inzidenz von 2,91 pro 100.000 Einwohner und im Zeitraum 2001 bis 2005 von 4,17 pro 100.000 Einwohner.

Die exakte Einhaltung der ATS/ERS-Kriterien konnte bei dieser Untersuchung nach Aussage der Autoren nicht geprüft werden. Aus diesem Grund werden im Folgenden die Angaben für den Zeitraum 2001 bis 2005 herangezogen, der nach der Einführung der ATS/ERS-Kriterien im Jahre 2000 liegt. Es wird davon ausgegangen, dass die Diagnose-Stellung in diesem Zeitraum bereits nach den festgelegten Kriterien erfolgte.

Natsuizaka et al. 2014 (Natsuizaka et al., 2014)

Natsuizaka et al. untersuchten Prävalenz und Inzidenz der IPF in der Präfektur Hokkaido in Japan in den Jahren 2003 bis 2007.

In dieser retrospektiven Kohortenstudie wurden Patienten mit einem Zertifikat für medizinischen Zusatznutzen untersucht. Dieses Zertifikat erhalten Patienten mit Krankheiten unbekannter Ursache oder Erkrankungen, für die keine etablierte Therapie zur Verfügung steht. Auf Basis der Patientenakten, der HRCT- und falls verfügbar der Biopsie-Ergebnisse wurde die Diagnose gemäß der ATS/ERS-Kriterien durch ein Bewertungskomitee aus drei Pneumologen mit spezieller Erfahrung mit IPF verifiziert.

Es wurden insgesamt 553 Patienten eingeschlossen. Die Hochrechnung ergab eine Prävalenz der IPF von 10,0 pro 100.000 Einwohner und eine Inzidenz von 2,23 pro 100.000 Einwohner. Limitationen ergeben sich aus der regionalen Begrenzung der Erhebung.

Ohno et al. 2008 (Ohno et al., 2008)

Eine Untersuchung von Ohno et al. zur IPF-Epidemiologie nach der Etablierung einheitlicher Diagnosekriterien im Jahr 2005 wurde in Japan durchgeführt.

In einer Abfrage einer populationsbezogenen Datenbank wurden alle Patienten identifiziert, für die während des Jahres 2005 eine Gesundheitsleistung in Verbindung mit einer IIP erbracht wurde. Zu allen identifizierten Patienten wurden, soweit vorhanden, Patientenakten analysiert und gemäß der einheitlichen Diagnosekriterien in IIP-Typen eingeteilt.

Aus 127.756.815 Personen wurden 4.396 IIP-Patienten aufgegriffen, woraus sich eine Prävalenz der IIP von 3,44 pro 100.000 Personen errechnet. Für 1.543 dieser Patienten konnten Patientenakten analysiert werden. Unter diesen befanden sich 85,7% IPF-Patienten. Es kann daraus eine Prävalenz der IPF von $3,44 \text{ pro } 100.000 \times 85,7\% = 2,95 \text{ pro } 100.000$ Einwohner berechnet werden.

Die Autoren bewerten kritisch, dass lediglich zu ca. 35% der identifizierten IIP-Fälle Patientenakten vorlagen, auf deren Basis der Anteil IPF-Patienten an IIP-Patienten abgeschätzt wurde. Patienten mit milder IPF wurden nicht identifiziert. Daher ist die Prävalenz potenziell unterschätzt.

Raghu et al. 2006 (Raghu et al., 2006)

Raghu et al. untersuchten die Inzidenz und Prävalenz der IPF in den USA im Zeitraum Januar 1996 bis Dezember 2000.

Sie analysierten Krankenkassen-Abrechnungsdaten beim Vorliegen von Leistungen mit ICD 9 Code 516.3 im genannten Erhebungszeitraum. Aus den aufgegriffenen Datensätzen wurden nach einer engen Falldefinition Patienten selektiert, für die 1.) keine andere interstitielle Lungenerkrankung zum bzw. ab dem IPF-Diagnosedatum und 2.) mindestens eine ärztliche Behandlung mit dem Befund einer Lungenbiopsie oder eine Computertomografie (CT) des Thorax zum oder vor dem Datum der IPF-Erstdiagnose dokumentiert war.

Von 2,2 Millionen (Mio.) Erwachsenen in der Datenbank lag bei 1.943 Patienten eine entsprechende IPF-Diagnose und bei 1.211 keine zusätzliche Diagnose eines anderen ILD-Typs vor. Dabei war für 387 Patienten ein Befund einer Lungenbiopsie oder eine CT des Thorax zum oder vor dem Datum der IPF-Erstdiagnose dokumentiert.

Zur Berechnung der Prävalenz und Inzidenz der Gesamtbevölkerung wurden zunächst die alters- und geschlechtsspezifischen Raten der IPF-Patienten an der Gesamtzahl der Patienten in der Datenbank berechnet und diese gewichtet im Hinblick auf den Zensus der USA kombiniert.

Nach der engen Definition ergibt sich dadurch eine Prävalenz der IPF von 14,0 pro 100.000 Einwohner und eine Inzidenz von 6,8 pro 100.000 Einwohner.

Einschränkend weisen die Autoren darauf hin, dass als Einschlusskriterium zwar die Durchführung einer Biopsie geprüft wurde, jedoch nicht das Ergebnis.

Xaubet et al. 2004 (Xaubet et al., 2004)

Ziel der Arbeit von Xaubet et al. war die Untersuchung der Inzidenz interstitieller Lungenerkrankungen in Spanien von Oktober 2000 bis September 2001.

Auf Basis der Patientendaten von 23 Zentren mit Spezialisierung auf ILD mit einem Einzugsgebiet von 6,7 Mio. Einwohnern wurde über ein Jahr ein Register aller ILD-Neuerkrankungen erstellt. Die Erhebung erfolgte mittels standardisierter Fragebögen mit Beschreibung der Diagnosestellung und Angabe des diagnostizierten ILD-Typs gemäß ATS/ERS-Konsensus Statement aus dem Jahre 2002. Es wurden 511 ILD-Fälle registriert.

Es ergab sich eine Inzidenz der ILD von 7,6 pro 100.000 Einwohner. Davon sind 38,6% IPF-Patienten. Es errechnet sich somit eine Inzidenz der IPF von $7,6 \text{ pro } 100.000 \times 38,6\% = 2,93 \text{ pro } 100.000 \text{ Einwohner}$. Darunter waren 47,2% Frauen und 52,8% Männer.

Die Autoren weisen auf einen potenziellen Selektions-Bias hin, da nur spezialisierte Lungenzentren für die Datenerhebung herangezogen wurden. Es könnten aber auch Patienten in nicht-pneumologischen Zentren diagnostiziert werden. Allerdings weisen Erfahrungen darauf hin, dass beinahe alle ILD-Patienten von Pneumologen betreut werden.

Agabiti et al. 2014 (Agabiti et al., 2014)

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

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

Aus der Gesamtpopulation schätzten die Autoren eine Inzidenz von 7,5 pro 100.000 Einwohner und eine Prävalenz von 25,6 pro 100.000 Einwohner ab. Aus der Sensitivitätsanalyse wurde eine Inzidenz von 9,3 pro 100.000 Einwohner und eine Prävalenz von 31,6 pro 100.000 Einwohner abgeleitet.

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

Duchemann et al. 2017 (Duchemann et al., 2017)

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

Die Region ist Teil des urban geprägten Großraums Paris und umfasst ca. 1.538.726 Einwohner. Davon sind ca. 1.194.601 Personen im Alter ≥ 15 Jahren. In der Region ist der Anteil an Personen mit nicht-europäischer Ethnie im Vergleich zu Frankreich im Ganzen überdurchschnittlich hoch (20,7% vs. 4,9%). Die Identifizierung von ILD-Patienten erfolgte über spezialisierte Zentren an privaten und öffentlichen Krankenhäusern sowie über niedergelassene Pneumologen und Allgemeinmediziner. Ergänzend wurden auch Fälle über das Sozialversicherungssystem identifiziert, in welchem die ILD Teil der Liste „30 chronischer Erkrankungen“ ist (Affections Longue Durée 30). Die Diagnosen wurden durch ein multidisziplinäres Expertengremium validiert. Die 2011 ATS/ERS/JRS/ALAT Diagnosekriterien wurden für die IPF angewendet. Insgesamt wurden im Erhebungszeitraum 848 ILD Fälle registriert. Bei 98 Personen lag eine IPF vor.

Übergreifend ergab sich für die ILD eine Inzidenz von 19,4 pro 100.000 Einwohner und eine Prävalenz von 97,9 pro 100.000 Einwohner. Die Autoren leiten eine Inzidenz von 2,76 pro 100.000 Einwohner und eine Prävalenz von 8,2 pro 100.000 Einwohner für die IPF ab.

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

Hyldgaard et al. 2014 (Hyldgaard et al., 2014)

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

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

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

Die Autoren weisen beim Vergleich der Diagnosekriterien aus dem Jahr 2001 gegenüber denen aus 2011 auf eine bestehende diagnostische Grauzone hin.

Musellim et al. 2014 (Musellim et al., 2014)

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

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

Die Inzidenz der ILD schätzen die Autoren auf 25,8 pro 100.000 Einwohner. Für IPF errechnet sich damit eine Inzidenz von 5,13 pro 100.000 Einwohner ($25,8/100.000 \times 19,9\%$).

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

Gjonbrataj et al. 2015 (Gjonbrataj et al., 2015)

Die Studie zielt darauf ab, die Inzidenz der IPF für die südkoreanische Bevölkerung zu ermitteln.

Die Untersuchung stützt sich auf Daten der koreanischen Krankenversicherung (Korean Health Insurance Review and Assessment Service [HIRA]) zwischen 2008 und 2012. Für das Jahr 2010 wurden anhand der Routinedaten 36.765.374 Personen ≥ 20 Jahren identifiziert. Insgesamt wendeten die Autoren fünf unterschiedliche Definitionen auf Basis des J84 ICD-10 Code in Kombination mit weiteren Kriterien an. Für eine IPF existiert in Südkorea seit 2011 der zusätzliche ICD-10 Code J84.1A, der die IPF anhand der 2011 ATS/ERS/JRS/ALAT Diagnosekriterien definiert. Die Codierung J84.1A wurde im Rahmen der Erhebung als Definition 5 festgelegt und für die beiden letzten inkludierten Jahre (2011 und 2012) ebenfalls zur Bestimmung der Inzidenz herangezogen. Anhand der Definition 5 (J84.1A) konnten 615 IPF Fälle identifiziert werden.

Dementsprechend wird die Inzidenz der IPF von den Autoren auf 1,7 pro 100.000 Einwohner, basierend auf dem ICD-10 Code J84.1A, geschätzt. Die weiteren vier Definitionen der Publikation resultieren in deutlich höheren Inzidenzschätzungen (bis zu 48,5 pro 100.000 Einwohner).

Die Autoren weisen darauf hin, dass die J84.1A Codierung im Zeitraum der Erhebung vergleichsweise neu für die behandelten Ärzte war. Daher besteht die Möglichkeit, dass die Inzidenz basierend auf Definition 5 unterschätzt sein könnte. Ebenso beinhalten die HIRA Datenbank nur bestimmte Patientendaten, die eine exakte Validierung der Diagnosen anhand der fünf Definitionen limitieren.

Prävalenz und Inzidenz für Deutschland

Da keine Daten für die Prävalenz und Inzidenz der IPF für Deutschland vorliegen, wird zur Abschätzung der erwarteten Patientenzahlen für Deutschland auf internationale Daten zurückgegriffen.

Aus den eingeschlossenen Publikationen resultiert eine Prävalenzspanne von 2,95 bis 31,6 pro 100.000 Einwohner. Für die Inzidenz ergibt sich eine Spanne von 0,93 bis 9,3 pro 100.000 Einwohner (Tabelle 3-3).

Tabelle 3-3: Zusammenfassung Prävalenz und Inzidenz der IPF

Quelle	Land (Zeitraum Datenerhebung)	Prävalenz (pro 100.000 Einwohner)	Inzidenz (pro 100.000 Einwohner)
Europäische Länder			
Agabiti et al. 2014 (Agabiti et al., 2014)	Italien (2005-2009)	31,6	9,3
Duchemann et al. 2017 (Duchemann et al., 2017)	Frankreich (2012)	8,2	2,76
Hodgson et al. 2002 (Hodgson et al., 2002)	Finnland (1997-1998)	16-18	k. A.
Hyldgaard et al. 2014 (Hyldgaard et al., 2014)	Dänemark (2003-2009)	k. A.	1,3
Karakatsani et al. 2009 (Karakatsani et al., 2009)	Griechenland (2004)	3,38	0,93
Kornum et al. 2008 (Kornum et al., 2008)	Dänemark (2001-2005)	k. A.	4,17
Musellim et al. 2014 (Musellim et al., 2014)	Türkei (2007-2009)	k. A.	5,13 ^b
Xaubet et al. 2004 (Xaubet et al., 2004)	Spanien (2000-2001)	k. A.	2,93
Nicht-europäische Länder			
Fernández Pérez et al. 2010 (Fernandez Perez et al., 2010)	Olmstead County Minnesota, USA (1997-2005)	27,9	8,8
Fernandez et al. 2012 (Fernandez et al., 2012)	Neufundland und Labrador, Kanada (01/2006-07/2011)	13,22	k. A.
Gjonbrataj et al. 2015 (Gjonbrataj et al., 2015)	Südkorea (2008-2012)	k. A.	1,7
Natsuizaka et al. 2014 (Natsuizaka et al., 2014)	Japan (2003-2007)	10,0	2,23
Ohno et al. 2008 (Ohno et al., 2008)	Japan (2005)	2,95 ^a	k. A.
Raghu et al. 2006 (Raghu et al., 2006)	USA (1996-2000)	14,0	6,8
resultierende Spanne		2,95-31,6	0,93-9,3
a: Berechnet aus Prävalenz der IIP (3,44/100.000) multipliziert mit dem Anteil IPF- an IIP-Patienten (85,7%) b: Berechnet aus Prävalenz der ILD (25,8/100.000) multipliziert mit dem Anteil IPF- an ILD Patienten (19,9%) IIP: Idiopathische interstitielle Pneumonien; ILD: Interstitial Lung Disease (Interstitielle Lungenerkrankung); IPF: Idiopathische Pulmonary Fibrosis (Idiopathische Lungenfibrose); k. A.: keine Angabe; USA: United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika)			

Annesi-Maesano et al. leiten in ihrer Übersichtsarbeit eine Prävalenzspanne von 2 bis 29 pro 100.000 Einwohner für Europa ab (Annesi-Maesano et al., 2013). In der Übersichtsarbeit sind sowohl Quellen enthalten, die auch für das vorliegende Dossier herangezogen werden, als auch Quellen, die aufgrund der oben dargestellten Einschlusskriterien nicht für das Dossier herangezogen werden. Aus den von Annesi-Maesano et al. herangezogenen Publikationen ergibt sich eine ermittelte Spanne, die vergleichbar mit der im Dossier ermittelten Spanne ist.

Da keine Daten für die Prävalenz und Inzidenz der IPF für Deutschland vorliegen, muss für die folgenden Berechnungen auf die beschriebenen internationalen Daten zurückgegriffen werden. Hinsichtlich der Übertragbarkeit der berichteten internationalen Daten auf Deutschland ist insgesamt von einer Unsicherheit auszugehen.

Im Folgenden wird zur Abschätzung der erwarteten Patientenzahlen für Deutschland der Mittelwert der europäischen Studien herangezogen. Als Unsicherheitsbereich wird die sich aus allen eingeschlossenen Studien ergebende Spanne angegeben.

Es ergibt sich somit basierend auf dem Mittelwert der europäischen Studien eine Prävalenz von 15,05 pro 100.000 Einwohner ($((17,0+3,38+31,6+8,2)/4)$) mit einem Unsicherheitsbereich von 2,95 bis 31,6 pro 100.000 Einwohner. Die angegebene Prävalenz von 16 bis 18 pro 100.000 Einwohner aus der Studien von Hodgson et al. floss mit einem Wert von 17 in die Berechnung des Mittelwerts ein. Die Inzidenz, ebenfalls basierend auf dem Mittelwert der europäischen Studien, wird auf 3,79 pro 100.000 Einwohner ($((0,93+4,17+2,93+9,3+2,76+1,3+5,13)/7)$) und einem Unsicherheitsbereich von 0,93 bis 9,3 pro 100.000 Einwohner geschätzt.

Bezogen auf die deutsche Bevölkerung von 82.521.653 Einwohner (Stichtag: 31.12.2016; (Statistisches Bundesamt, 2018)) errechnet sich für Deutschland eine Gesamtzahl IPF-Patienten von 12.415 (Spanne: 2.434 bis 26.077) und eine Anzahl Neuerkrankter von 3.126 pro Jahr (Spanne: 767 bis 7.675). Da sich das Anwendungsgebiet nur auf Erwachsene erstreckt (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2018), ergeben sich für die erwachsene (≥ 18 Jahren) Bevölkerung schätzungsweise 10.389 IPF-Patienten (Spanne: 2.037 bis 21.820) und eine Anzahl an Neuerkrankungen von 2.616 (Spanne: 642 bis 6.422) basierend auf 69.051.391 Einwohner ≥ 18 Jahren im Jahr 2016 (Statistisches Bundesamt, 2018) (Tabelle 3-4).

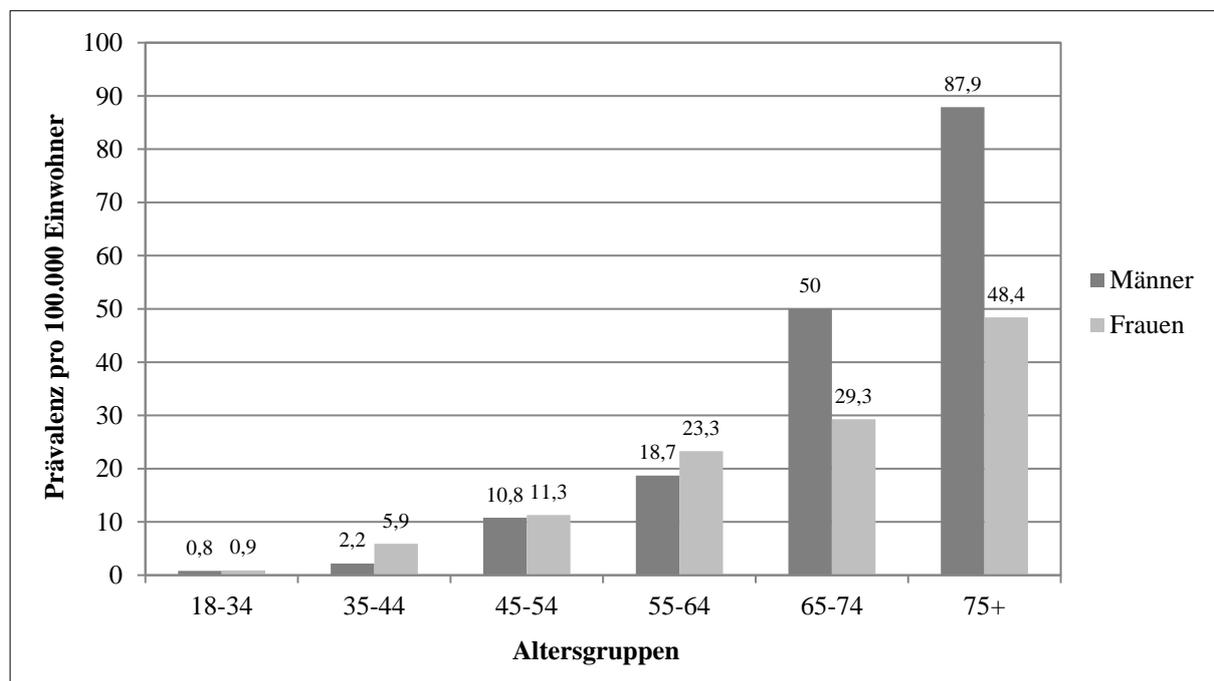
Tabelle 3-4: Schätzung der Prävalenz und Inzidenz der IPF in Deutschland

	Prävalenz der IPF	Inzidenz/Jahr der IPF
Gesamtbevölkerung in Mio.	82,5	82,5
Bevölkerung ≥ 18 Jahre in Mio.	69,1	69,1
pro 100.000 Einwohner (Spanne)	15,05 (2,95 bis 31,6)	3,79 (0,93 bis 9,3)
Anzahl IPF-Patienten ≥ 18 Jahre (Spanne)	10.389 (2.037 bis 21.820)	2.616 (642 bis 6.422)
IPF: Idiopathic Pulmonary Fibrosis (Idiopathische Lungenfibrose); Mio.: Million		

Bei dieser und allen Folgeberechnungen (Zielpopulation und Kosten) wurde mit nicht gerundeten Zahlen gerechnet (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2019).

Alters- und geschlechtsspezifische Besonderheiten und Besonderheiten anderer Gruppen

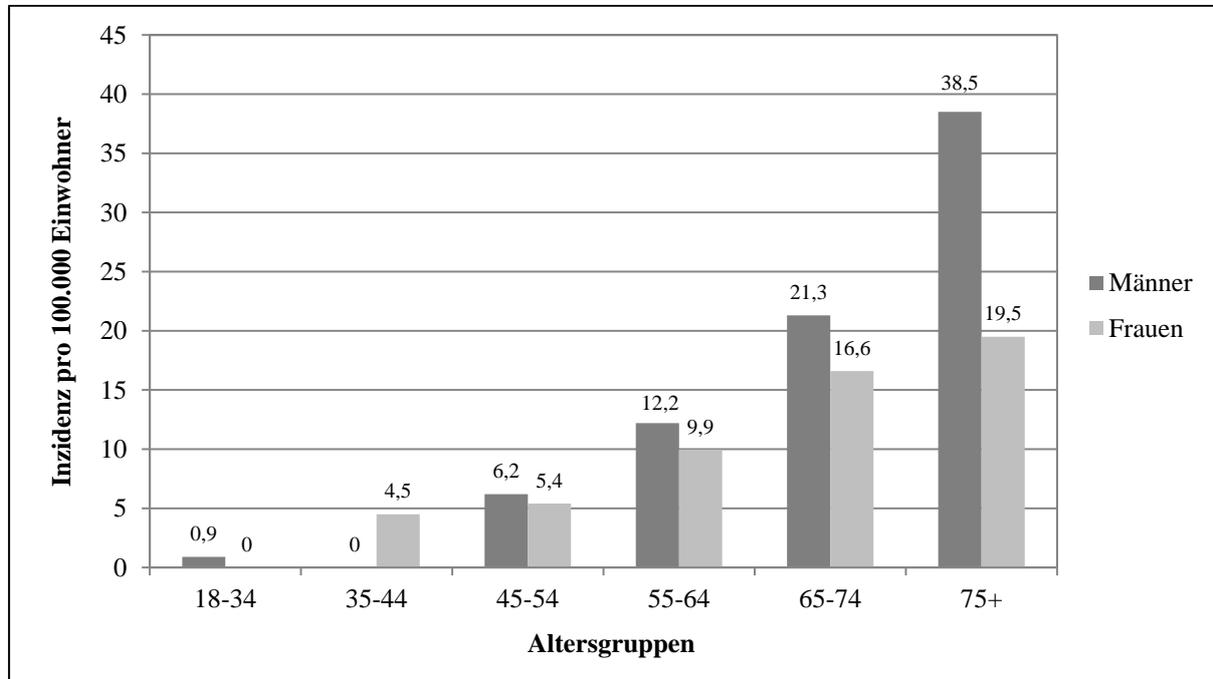
In der Untersuchung von Raghu et al. zur Inzidenz und Prävalenz der IPF in den USA im Zeitraum Januar 1996 bis Dezember 2000 wurde berichtet, dass sowohl die Prävalenz als auch die Inzidenz für die IPF mit zunehmendem Alter deutlich ansteigt. Raghu et al. 2006 berichteten eine Spanne der Prävalenz von 0,8 pro 100.000 Einwohner im Alter von 18 bis 34 Jahren bis hin zu einer Prävalenz von 64,7 pro 100.000 Einwohner bei den über 75-Jährigen. Männer waren häufiger betroffen als Frauen (Abbildung 6) (Raghu et al., 2006).



Quelle: (Raghu et al., 2006)

Abbildung 6: Prävalenz der IPF in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht nach Raghu et al.

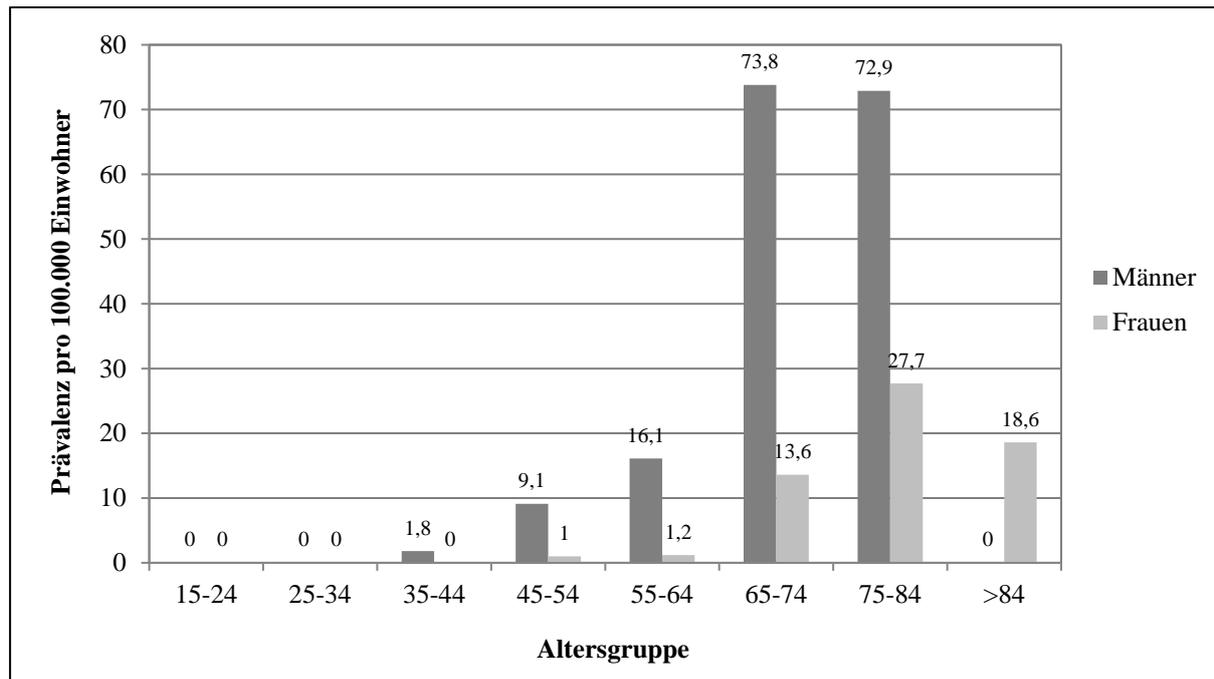
Die Inzidenz stieg ebenfalls mit höherem Lebensalter an und reichte von 0,4 pro 100.000 Einwohner bei den 18-34 Jährigen bis 27,1 pro 100.000 Einwohner in der Altersgruppe über 75 Jahre. Auch die Neuerkrankungen sind bei Männern häufiger als bei Frauen (Raghu et al., 2006) (Abbildung 7).



Quelle: (Raghu et al., 2006)

Abbildung 7: Inzidenz der IPF in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht nach Raghu et al.

In der Erhebung aus Frankreich von Duchemann et al. zeigt sich ein vergleichbarer Trend hinsichtlich der alters- und geschlechtsspezifischen Prävalenz (Duchemann et al., 2017). Etwa ab dem 45. Lebensjahr steigt auch hier die Prävalenz der IPF zunehmend an, wobei Männer häufiger betroffen sind als Frauen. Ein ähnlicher Trend wurde für die Inzidenz der IPF berichtet.



Quelle: modifiziert nach Supplements (Duchemann et al., 2017)

Abbildung 8: Prävalenz der IPF in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht nach Duchemann et al.

Es wird diskutiert, ob die in Abhängigkeit vom Geschlecht unterschiedlichen Erkrankungsraten möglicherweise mit einem unterschiedlichen Rauchverhalten von Männern und Frauen zusammenhängen könnten (Ley & Collard, 2013). Dieser Zusammenhang ist bisher jedoch nicht belegt.

Zur Abhängigkeit der Prävalenz und Inzidenz der IPF von der Ethnizität der betroffenen Patienten gibt es keine verlässlichen Quellen. Swigris et al. 2012 berichten, dass Menschen schwarzer Hautfarbe ein geringeres und Lateinamerikaner ein größeres Risiko haben an IPF zu versterben als Kaukasier (Swigris et al., 2012). Demgegenüber zeigten Duchemann et al. ein erhöhtes Risiko für Nordafrikaner gegenüber Europäern und ein niedrigeres Risiko für Personen afro-karibischer Abstammung (Duchemann et al., 2017).

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. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Zur Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz der IPF in Deutschland innerhalb der nächsten fünf Jahre liegen keine Daten vor.

In den USA beobachteten Fernández-Pérez et al. 2010 eine Abnahme der Inzidenzrate im Zeitverlauf zwischen den Jahren 1997 und 2005. Eine mögliche Erklärung dieser Abnahme ist die Etablierung einer einheitlichen und gut abgegrenzten Falldefinition für die IPF nach den ATS/ERS-Kriterien. Ein längerer präsymptomatischer Verlauf oder auch die kleinen Fallzahlen könnten ebenfalls zu dieser Beobachtung geführt haben. Ein geringer Anstieg der Inzidenz wurde nach dem Jahr 2002 beobachtet, der aus der gesteigerten Aufmerksamkeit der Ärzte für eine IPF nach der Einführung der ATS/ERS-Kriterien resultieren könnte (Fernandez Perez et al., 2010).

Aus einer finnischen Studie auf Basis von Daten aus den Jahren 2007/2008 geht ein tendenzieller Anstieg der Erkrankungshäufigkeit über die Zeit hervor. Die Autoren schreiben diese Entwicklung dem Einsatz besserer diagnostischer Verfahren und dem demografischen Wandel mit einem steigenden Anteil älterer Menschen an der Gesamtbevölkerung zu (Hodgson et al., 2002).

Raghu et al. 2014 berichten für die USA hingegen eine stabile Inzidenz der IPF im Zeitraum von 2001 bis 2011 (Raghu et al., 2014).

Die dänische Erhebung von Hyldgaard et al. zeigte eine Zunahme der Inzidenz zwischen 2003 und 2009 übergreifend für die ILD. Spezifische Angaben zum Verlauf der Inzidenz der IPF wurden nicht berichtet (Hyldgaard et al., 2014).

Eine konkrete Abschätzung der Patientenzahlen für die nächsten fünf Jahre kann aufgrund dieser limitierten Datenlage nicht vorgenommen werden. Ein Anstieg aufgrund des demografischen Wandels einhergehend mit einer Verbesserung der Diagnose- und Therapiemöglichkeiten wird allerdings als plausibel angesehen. Inwieweit eine Veränderung von Umweltfaktoren und einer damit einhergehenden potenziellen Reduktion von Risikofaktoren dieser Entwicklung entgegenwirkt, kann derzeit nicht abgeschätzt werden.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 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). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Nintedanib (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2018)	10.389 (2.037 bis 21.820)	8.989 (1.763 bis 18.881)
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Bei dieser und allen Folgeberechnungen (Zielpopulation und Kosten) wurde mit nicht gerundeten Zahlen gerechnet (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2019).

Tabelle 3-6: Herleitung der Anzahl Patienten in der GKV-Zielpopulation

Population	Bevölkerungsanteile	Berechnung
Anteil GKV-Versicherte an der Gesamtbevölkerung	86,5%	71,4 Mio./82,5 Mio. = 86,5%
IPF-Patienten in Deutschland ≥ 18 Jahre (Spanne)	10.389 (2.037 bis 21.820)	Prävalenz/100.000 Einwohner: 15,05 (2,95 bis 31,6)
GKV-Patienten ≥ 18 Jahre in der Zielpopulation	8.989 (1.763 bis 18.881)	86,5% x 10.389 = 8.989 86,5% x 2.037 = 1.763 86,5% x 21.820 = 18.881
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; IPF: Idiopathic Pulmonary Fibrosis (Idiopathische Lungenfibrose); Mio.: Million		

Anzahl Patienten in der Zielpopulation

Die Zielpopulation schließt gemäß des vorliegenden Anwendungsgebiets erwachsene Patienten mit IPF ein. Die Anzahl der erwachsenen IPF-Patienten wurde in Abschnitt 3.2.3 mit einer Anzahl von 10.389 (Spanne: 2.037 bis 21.820) hergeleitet.

Anzahl Patienten in der GKV-Zielpopulation

Die Berechnung der Anzahl an Patienten in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) der in der Zielpopulation erfolgt auf Basis des Anteils GKV-Versicherter an der deutschen Gesamtbevölkerung (Tabelle 3-5). Die Anzahl gesetzlich Versicherter wurde für das Jahr 2016 mit 71.404.631 Versicherten angegeben (Bundesministerium für Gesundheit, 2017). Die GENESIS Datenbank des Statistischen Bundesamtes weist zum Stichtag 31.12.2016 einen Bevölkerungsstand von 82.521.653 aus (Statistisches Bundesamt, 2018). Hieraus ergibt sich ein geschätzter GKV-Anteil in Höhe von $71,4 \text{ Mio.} / 82,5 \text{ Mio.} = 86,5\%$ für das Jahr 2016. Für das Jahr 2016 waren 69.051.391 Personen im Alter ≥ 18 Jahre (Statistisches Bundesamt, 2018). Daraus ergibt sich eine Anzahl von 59.749.035 erwachsene GKV-Versicherte in 2016 ($69.051.391 * 86,5\%$).

Aus der Gesamtbevölkerung errechnet sich eine GKV-Zielpopulation (≥ 18 Jahre) von 8.989 (Spanne: 1.763 bis 18.881) IPF-Patienten (Berechnung in Tabelle 3-6).

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-7: 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
Nintedanib (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2018)	Erwachsene mit idiopathischer Lungenfibrose	beträchtlich	8.989 (1.763 bis 18.881)
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Da alle Patienten in der Zielpopulation gleichermaßen von einer Behandlung mit Nintedanib profitieren, entspricht die Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw.

Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

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

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

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

Aufbauend auf der Literaturrecherche aus dem Dossier zur Nutzenbewertung zu Nintedanib (Ofev[®]) vom 12.03.2015 wurde der zu diesem Zeitpunkt identifizierte Review von Nalysnyk et al. (2012) als Ausgangspunkt für die erneute Recherche über PubMed festgelegt. Die folgenden Suchbegriffe wurden für die aktuelle Literaturrecherche herangezogen:

- Idiopathic pulmonary fibrosis
- Pulmonary fibrosis
- Epidemiology
- Incidence
- Prevalence
- Germany

Um zu gewährleisten, dass die Suche möglichst umfassend erfolgt, wurden die Begriffe sowohl als Medical Subject Headings (MESH) Term verwendet als auch mit einer Suche nach title/abstract (ti/ab) einbezogen. Die Suche wurde auf die letzten zehn Jahre limitiert, da lediglich nach Publikationen recherchiert wurde, die nach dem Review von Nalysnyk et al. (2012) veröffentlicht wurden.

Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Suche nach Publikationen zur Epidemiologie der IPF in Deutschland

Zur Identifizierung relevanter Quellen zur Epidemiologie der Zielerkrankung wurde am 27.08.2018 eine orientierende PubMed-Literatursuche mit dem Suchstring (((((((“*Idiopathic Pulmonary Fibrosis*“[Mesh]) OR “*Pulmonary Fibrosis*“[Mesh]) OR *idiopathic pulmonary fibrosis*[Title/Abstract]) OR *pulmonary fibrosis*[Title/Abstract]))) AND (((((((“*Epidemiology*“[Mesh]) OR “*Incidence*“[Mesh]) OR “*Prevalence*“[Mesh]) OR *epidemiology*[Title/Abstract]) OR *incidence*[Title/Abstract]) OR *prevalence*[Title/Abstract])) AND (“*Germany*“[MESH]) OR *germany*[Title/Abstract]) durchgeführt.

Die Suche ergab 20 Treffer, von denen alle ausgeschlossen wurden, da kein Titel oder Abstract auf relevante Daten zur Prävalenz oder Inzidenz der IPF in Deutschland schließen ließ. Aufgrund der geringen Anzahl an Treffern wurde bei der spezifischen Suche für Deutschland auf die Limitierung der letzten zehn Jahre verzichtet.

Tabelle 3-8 PubMed-Suchstrategie nach Publikationen zur Inzidenz und Prävalenz der IPF in Deutschland

Nummer	Suche	Treffer
[1]	Search “ <i>Idiopathic Pulmonary Fibrosis</i> “[Mesh]	2.777
[2]	Search “ <i>Pulmonary Fibrosis</i> “[Mesh]	20.313
[3]	Search <i>idiopathic pulmonary fibrosis</i> [Title/Abstract]	6.739
[4]	Search <i>pulmonary fibrosis</i> [Title/Abstract]	15.975
[5]	Search “ <i>Epidemiology</i> “[Mesh]	25.048
[6]	Search “ <i>Incidence</i> “[Mesh]	233.112
[7]	Search “ <i>Prevalence</i> “[Mesh]	256.133
[8]	Search <i>epidemiology</i> [Title/Abstract]	170.601
[9]	Search <i>incidence</i> [Title/Abstract]	666.131
[10]	Search <i>prevalence</i> [Title/Abstract]	539.936
[11]	Search “ <i>Germany</i> “[MESH]	108.756
[12]	Search <i>germany</i> [Title/Abstract]	71.378

Nummer	Suche	Treffer
[13]	Search (((("Idiopathic Pulmonary Fibrosis"[Mesh]) OR "Pulmonary Fibrosis"[Mesh]) OR idiopathic pulmonary fibrosis[Title/Abstract]) OR pulmonary fibrosis[Title/Abstract])	26.277
[14]	Search ((((((("Epidemiology"[Mesh]) OR "Incidence"[Mesh]) OR "Prevalence"[Mesh]) OR epidemiology[Title/Abstract]) OR incidence[Title/Abstract]) OR prevalence[Title/Abstract])	1.427.784
[15]	Search ("Germany"[MESH]) OR germany[Title/Abstract]	149.634
[16]	Search (((((((("Idiopathic Pulmonary Fibrosis"[Mesh]) OR "Pulmonary Fibrosis"[Mesh]) OR idiopathic pulmonary fibrosis[Title/Abstract]) OR pulmonary fibrosis[Title/Abstract]))) AND ((((((("Epidemiology"[Mesh]) OR "Incidence"[Mesh]) OR "Prevalence"[Mesh]) OR epidemiology[Title/Abstract]) OR incidence[Title/Abstract]) OR prevalence[Title/Abstract])) AND ((("Germany"[MESH]) OR germany[Title/Abstract]))	20

Suche nach Publikationen zur Epidemiologie ohne Einschränkung auf Daten für Deutschland

Da keine Publikationen identifiziert wurden, die die Prävalenz und Inzidenz in Deutschland untersucht haben, wurde nach Literatur zur Prävalenz und Inzidenz der IPF aus anderen Ländern gesucht und diese auf Basis der Titel und Abstracts auf Relevanz für die Fragestellung dieses Dossiers geprüft und selektiert.

In einer PubMed-Suche am 27.08.18 ohne den Suchbegriff „Deutschland“ wurde mit dem Suchstring *Search (((((((("Idiopathic Pulmonary Fibrosis"[Mesh]) OR "Pulmonary Fibrosis"[Mesh]) OR idiopathic pulmonary fibrosis[Title/Abstract]) OR pulmonary fibrosis[Title/Abstract]))) AND ((((((("Epidemiology"[Mesh]) OR "Incidence"[Mesh]) OR "Prevalence"[Mesh]) OR epidemiology[Title/Abstract]) OR incidence[Title/Abstract]) OR prevalence[Title/Abstract])) Filters: published in the last 10 years* nach Informationen zur Prävalenz und Inzidenz der IPF in allen Ländern gesucht.

Tabelle 3-9: PubMed-Suchstrategie nach Publikationen zur Inzidenz und Prävalenz der IPF ohne Begrenzung auf Deutschland

Nummer	Suche	Treffer
[1]	Search "Idiopathic Pulmonary Fibrosis"[Mesh]	2.777
[2]	Search "Pulmonary Fibrosis"[Mesh]	20.313

Nummer	Suche	Treffer
[3]	Search idiopathic pulmonary fibrosis[Title/Abstract]	6.739
[4]	Search pulmonary fibrosis[Title/Abstract]	15.975
[5]	Search “Epidemiology”[Mesh]	25.048
[6]	Search “Incidence”[Mesh]	233.112
[7]	Search “Prevalence”[Mesh]	256.133
[8]	Search epidemiology[Title/Abstract]	170.601
[9]	Search incidence[Title/Abstract]	666.131
[10]	Search prevalence[Title/Abstract]	539.936
[11]	Search (((“Idiopathic Pulmonary Fibrosis“[Mesh]) OR “Pulmonary Fibrosis”[Mesh]) OR idiopathic pulmonary fibrosis[Title/Abstract]) OR pulmonary fibrosis[Title/Abstract]	26.277
[12]	Search ((((((“Epidemiology”[Mesh]) OR “Incidence”[Mesh]) OR “Prevalence”[Mesh]) OR epidemiology[Title/Abstract]) OR incidence[Title/Abstract]) OR prevalence[Title/Abstract]	1.427.784
[13]	Search (((((((“Idiopathic Pulmonary Fibrosis“[Mesh]) OR “Pulmonary Fibrosis”[Mesh]) OR idiopathic pulmonary fibrosis[Title/Abstract]) OR pulmonary fibrosis[Title/Abstract]))) AND ((((((“Epidemiology”[Mesh]) OR “Incidence”[Mesh]) OR “Prevalence”[Mesh]) OR epidemiology[Title/Abstract]) OR incidence[Title/Abstract]) OR prevalence[Title/Abstract])	1.664
[14]	Search (((((((“Idiopathic Pulmonary Fibrosis“[Mesh]) OR “Pulmonary Fibrosis”[Mesh]) OR idiopathic pulmonary fibrosis[Title/Abstract]) OR pulmonary fibrosis[Title/Abstract]))) AND ((((((“Epidemiology”[Mesh]) OR “Incidence”[Mesh]) OR “Prevalence”[Mesh]) OR epidemiology[Title/Abstract]) OR incidence[Title/Abstract]) OR prevalence[Title/Abstract]) Filters: published in the last 10 years	820

Die Suche ergab mit der Limitierung auf die letzten zehn Jahre 820 Treffer. Der Review von Nalysnyk et al. (2012) war dabei Treffer Nummer 536. Somit wurden insgesamt 535 Treffer nach Titel oder Abstract gescreent. Nach Ausschluss der Publikationen, deren Titel oder Abstract nicht darauf schließen ließen, dass sie relevante Daten zur Prävalenz oder Inzidenz der Erkrankung beinhalten, verblieben 34 Publikationen, die im Volltext gesichtet und selektiert wurden (Tabelle 3-2). Davon sind bereits drei Publikationen (Kaunisto et al., 2013; Ley & Collard, 2013; Natsuizaka et al., 2014) (n=2 Reviews; n=1 Primärstudie) durch die ergänzenden Suchen im Dossier zur Nutzenbewertung zu Nintedanib vom 12.03.2015 identifiziert worden (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2015b). Aus den verbliebenen 31 Publikationen (n=10 Reviews; n=21 Primärstudien) wurden fünf Publikationen identifiziert, die den Einschlusskriterien entsprachen.

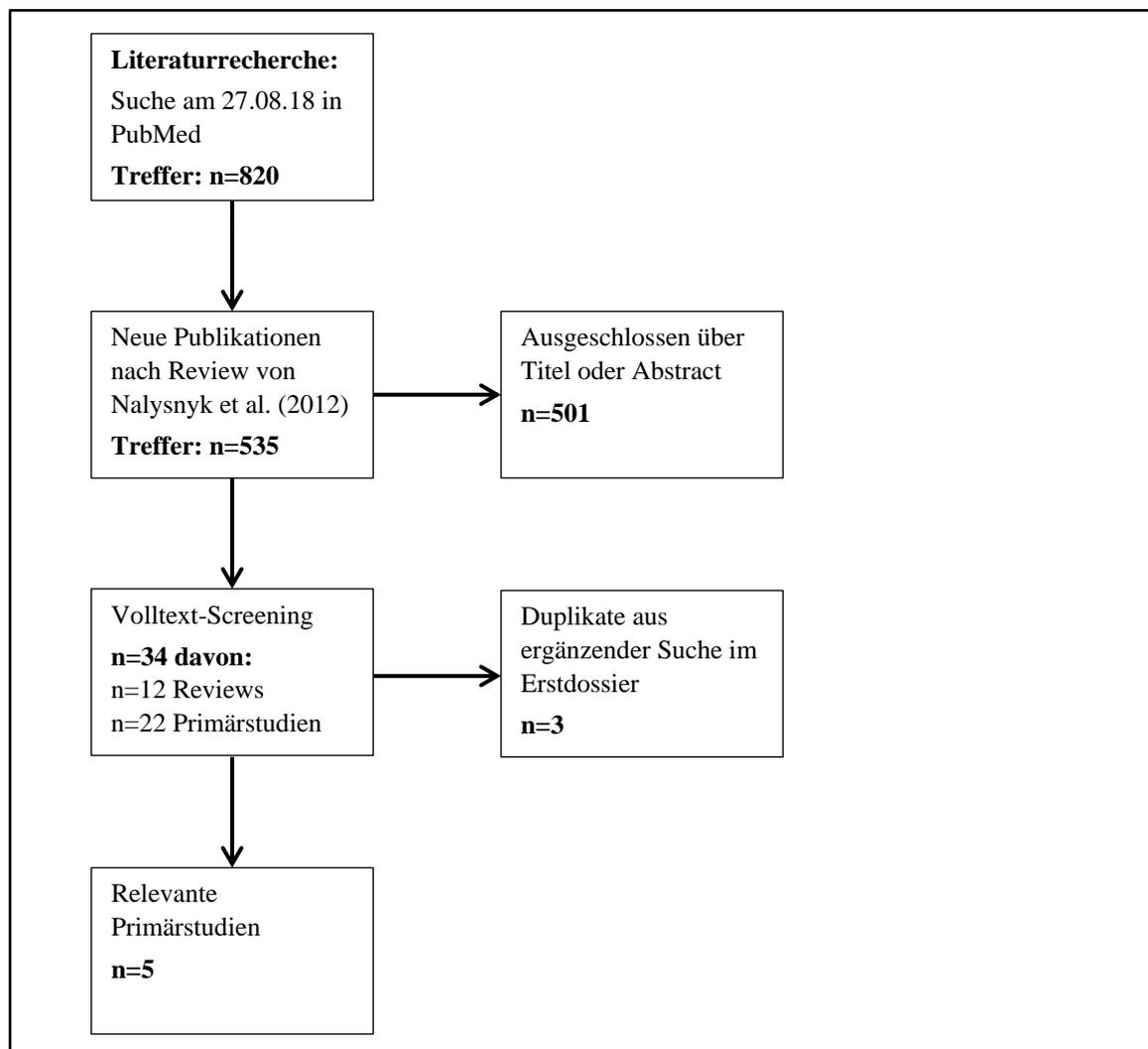


Abbildung 9: Flow-Chart zur Suche nach Primärpublikationen zur Prävalenz und Inzidenz der IPF in und außerhalb Europas

Anzahl der Patienten in der Zielpopulation und mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

Da alle Patienten in der Zielpopulation gleichermaßen von einer Behandlung mit Nintedanib profitieren, entspricht die Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen der Anzahl Patienten in der Zielpopulation.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. Agabiti, N., Porretta, M. A., Bauleo, L., Coppola, A., Sergiacomi, G., Fusco, A., et al. 2014. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) incidence and prevalence in Italy. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*, 31(3), 191-7.
2. Akgün, K. M., Crothers, K. & Pisani, M. 2012. Epidemiology and management of common pulmonary diseases in older persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 67(3), 276-91.
3. Akhtar, A. A., Ali, M. A. & Smith, R. P. 2013. Depression in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chron Respir Dis*, 10(3), 127-33.
4. American Thoracic Society & European Respiratory Society 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), 646-64.
5. Annesi-Maesano, I., Nunes, H., Duchemann, B., Valeyre, D., Agabiti, N., Saltini, C., et al. 2013. Epidemiology of idiopathic pulmonary fibrosis in Europe--an update. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*, 30 Suppl 1, 6-12.
6. Baddini-Martinez, J. & Pereira, C. A. 2015. How many patients with idiopathic pulmonary fibrosis are there in Brazil? *J Bras Pneumol*, 41(6), 560-1.
7. Barber, C. M. & Fishwick, D. 2012. Importance of past occupational exposures in the rising incidence of idiopathic pulmonary fibrosis in the U.K. *Thorax*, 67(3), 264; author reply -5.
8. Barnes, T. W., Vassallo, R., Tazelaar, H. D., Hartman, T. E. & Ryu, J. H. 2006. Diffuse bronchiolar disease due to chronic occult aspiration. *Mayo Clin Proc*, 81(2), 172-6.
9. Barratt, S. L., Creamer, A., Hayton, C. & Chaudhuri, N. 2018. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF): An Overview. *J Clin Med*, 7(8).
10. Baumgartner, K. B., Samet, J. M., Stidley, C. A., Colby, T. V. & Waldron, J. A. 1997. Cigarette smoking: a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 155(1), 242-8.
11. Behr, J. & Ryu, J. H. 2008. Pulmonary hypertension in interstitial lung disease. *Eur Respir J*, 31(6), 1357-67.
12. Behr, J. 2013. The diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Dtsch Arztebl Int*, 110(51-52), 875-81.

13. Behr, J., Günther, A., Ammenwerth, W., Bittmann, L., Bonnet, R., Buhl, R., et al. 2013. S2K-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der idiopathischen Lungenfibrose. *Pneumologie*, 67, 81-111.
14. Behr, J., Bonella, F., Bonnet, R., Gläser, S., Grohé, C., Günther, A., et al. 2015. Positionspapier zur Bedeutung der forcierten Vitalkapazität für Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose (IPF). *Pneumologie*, 69(08), 455-8.
15. Behr, J., Günther, A., Bonella, F., Geißler, K., Koschel, D., Kreuter, M., et al. 2017. S2k-Leitlinie Idiopathische Lungenfibrose – Update zur medikamentösen Therapie 2017. *Pneumologie*, 71, 460-74.
16. Belkin, A. & Swigris, J. J. 2013. Health-related quality of life in idiopathic pulmonary fibrosis: where are we now? *Curr Opin Pulm Med*, 19(5), 474-9.
17. Bjoraker, J. A., Ryu, J. H., Edwin, M. K., Myers, J. L., Tazelaar, H. D., Schroeder, D. R., et al. 1998. Prognostic significance of histopathologic subsets in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 157(1), 199-203.
18. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2018. Fachinformation Ofev, Stand Oktober 2018.
19. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG 2019. Eigene Berechnungen zu Prävalenz, Inzidenz, Zielpopulation und Kosten der Nintedanib-Therapie.
20. Borchers, A. T., Chang, C., Keen, C. L. & Gershwin, M. E. 2011. Idiopathic pulmonary fibrosis-an epidemiological and pathological review. *Clin Rev Allergy Immunol*, 40(2), 117-34.
21. Bouros, D., Hatzakis, K., Labrakis, H. & Zeibecoglou, K. 2002. Association of Malignancy With Diseases Causing Interstitial Pulmonary Changes. *Chest*, 121, 1278-89.
22. Bouros, D., Daniil, Z., Papakosta, D., Antoniou, K. M., Markopoulou, K., Kolilekas, L., et al. 2018. Design, Rationale, Methodology, and Aims of a Greek Prospective Idiopathic Pulmonary Fibrosis Registry: Investigating Idiopathic Pulmonary Fibrosis in Greece (INDULGE IPF). *Respiration*, 96(1), 41-7.
23. Brändli, O., Schindler, C., Künzli, N., Keller, R. & Perruchoud, A. 1996. Lung function in healthy never smoking adults: reference values and lower limits of normal of a Swiss population. *Thorax*, 51, 277-83.
24. Brown, A. W., Fischer, C. P., Shlobin, O. A., Buhr, R. G., Ahmad, S., Weir, N. A., et al. 2015. Outcomes after hospitalization in idiopathic pulmonary fibrosis: a cohort study. *Chest*, 147(1), 173-9.
25. Bundesministerium für Gesundheit. 2017. *Gesetzliche Krankenversicherung; Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand; Jahresdurchschnitt 2016* [Online]. Adresse: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2016.pdf.
26. Caminati, A., Madotto, F., Cesana, G., Conti, S. & Harari, S. 2015. Epidemiological studies in idiopathic pulmonary fibrosis: pitfalls in methodologies and data interpretation. *Eur Respir Rev*, 24(137), 436-44.
27. 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), 538-42.
28. Collard, H. R., Loyd, J. E., King, T. E., Jr. & Lancaster, L. H. 2007a. Current diagnosis and management of idiopathic pulmonary fibrosis: a survey of academic physicians. *Respir Med*, 101(9), 2011-6.

29. Collard, H. R., Moore, B. B., Flaherty, K. R., Brown, K. K., Kaner, R. J., King, T. E., Jr., et al. 2007b. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 176(7), 636-43.
30. Cool, C. D., Groshong, S. D., Rai, P. R., Henson, P. M., Stewart, J. S. & Brown, K. K. 2006. Fibroblast foci are not discrete sites of lung injury or repair: the fibroblast reticulum. *Am J Respir Crit Care Med*, 174(6), 654-8.
31. Cottin, V., Nunes, H., Brillet, P. Y., Delaval, P., Devouassoux, G., Tillie-Leblond, I., et al. 2005. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur Respir J*, 26(4), 586-93.
32. Cottin, V., Hirani, N. A., Hotchkiss, D. L., Nambiar, A. M., Ogura, T., Otaola, M., et al. 2018. Presentation, diagnosis and clinical course of the spectrum of progressive-fibrosing interstitial lung diseases. *Eur Respir Rev*, 27(150).
33. 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), 967-72.
34. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) 2018. ICD-10-GM, Version 2018, Systematisches Verzeichnis.
35. Douglas, W. W., Ryu, J. H. & Schroeder, D. R. 2000. Idiopathic pulmonary fibrosis Impact of oxygen and colchicine, prednisone, or no therapy on survival. *161*, 1172-8.
36. du Bois, R. M., Weycker, D., Albera, C., Bradford, W. Z., Costabel, U., Kartashov, A., et al. 2011. Forced vital capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: test properties and minimal clinically important difference. *Am J Respir Crit Care Med*, 184(12), 1382-9.
37. Duchemann, B., Annesi-Maesano, I., Jacobe de Naurois, C., Sanyal, S., Brillet, P. Y., Brauner, M., et al. 2017. Prevalence and incidence of interstitial lung diseases in a multi-ethnic county of Greater Paris. *Eur Respir J*, 50(2).
38. Duffield, J. S., Lupher, M., Thannickal, V. J. & Wynn, T. A. 2013. Host responses in tissue repair and fibrosis. *Annu Rev Pathol*, 8, 241-76.
39. Ekström, M., Gustafson, T., Boman, K., Nilsson, K., Tornling, G., Murgia, N., et al. 2014. Effects of smoking, gender and occupational exposure on the risk of severe pulmonary fibrosis: a population-based case-control study. *BMJ Open*, 4:e004018.
40. Esposito, D. B., Lanes, S., Donneyong, M., Holick, C. N., Lasky, J. A., Lederer, D., et al. 2015. Idiopathic Pulmonary Fibrosis in United States Automated Claims. Incidence, Prevalence, and Algorithm Validation. *Am J Respir Crit Care Med*, 192(10), 1200-7.
41. European Commission (EC). 2019. *Community register of medicinal products for human use - Ofev* [Online]. Adresse: <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h979.htm> [Aufgerufen am 07.01.2019].
42. European Medicines Agency 2011. European Public Assessment Report - Esbriet.
43. European Medicines Agency 2014. Response Document (Day 121) - Procedure number(s): EMEA/H/C/003821 - Ofev (nintedanib) 100 mg, 150 mg, soft capsules.
44. European Medicines Agency 2015. Recommendation for maintenance of orphan designation at the time of marketing authorisation - EMA/COMP/766700/2014.
45. Fernandez, B. A., Fox, G., Bhatia, R., Sala, E., Noble, B., Denic, N., et al. 2012. A Newfoundland cohort of familial and sporadic idiopathic pulmonary fibrosis patients: clinical and genetic features. *Respir Res*, 13, 64.
46. Fernandez, I. E. & Eickelberg, O. 2012. New cellular and molecular mechanisms of lung injury and fibrosis in idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet*, 380(9842), 680-8.

47. Fernandez Perez, E. R., Daniels, C. E., Schroeder, D. R., St Sauver, J., Hartman, T. E., Bartholmai, B. J., et al. 2010. Incidence, prevalence, and clinical course of idiopathic pulmonary fibrosis: a population-based study. *Chest*, 137(1), 129-37.
48. Friedman, S. L., Sheppard, D., Duffield, J. S. & Violette, S. 2013. Therapy for fibrotic diseases: nearing the starting line. *Sci Transl Med*, 5(167), 167sr1.
49. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2012. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Pirfenidon. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1456/2012-03-15_AM-RL-XII_Pirfenidon_BAnz.pdf
50. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2015a. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel -Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Nintedanib. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2322/2015-09-03_AM-RL-XII_Nintedanib_nAWG_2015-03-15-D-156_BAnz.pdf
51. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2015b. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Nintedanib (Ofev®), Modul 3A. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-808/2014-03_12_Modul3A_Nintedanib.pdf
52. Gjonbrataj, J., Choi, W. I., Bahn, Y. E., Rho, B. H., Lee, J. J. & Lee, C. W. 2015. Incidence of idiopathic pulmonary fibrosis in Korea based on the 2011 ATS/ERS/JRS/ALAT statement. *Int J Tuberc Lung Dis*, 19(6), 742-6.
53. Gribbin, J., Hubbard, R. B., Le Jeune, 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), 980-5.
54. Gross, T. J. & Hunninghake, G. W. 2001. Idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*, 345(7), 517-25.
55. Hanumegowda, C., Farkas, L. & Kolb, M. 2012. Angiogenesis in pulmonary fibrosis: too much or not enough? *Chest*, 142(1), 200-7.
56. Harari, S., Madotto, F., Caminati, A., Conti, S. & Cesana, G. 2016. Epidemiology of Idiopathic Pulmonary Fibrosis in Northern Italy. *PLoS One*, 11(2), e0147072.
57. 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, 338-42.
58. 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), 549-54.
59. Hopkins, R. B., Burke, N., Fell, C., Dion, G. & Kolb, M. 2016. Epidemiology and survival of idiopathic pulmonary fibrosis from national data in Canada. *Eur Respir J*, 48(1), 187-95.
60. Huang, H., Peng, X. & Zhong, C. 2013. Idiopathic pulmonary fibrosis: The current status of its epidemiology, diagnosis, and treatment in China. *Intractable Rare Dis Res*, 2(3), 88-93.
61. Hutchinson, J., Fogarty, A., Hubbard, R. & McKeever, T. 2015. Global incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review. *Eur Respir J*, 46(3), 795-806.

62. Hyldgaard, C., Hilberg, O., Muller, A. & Bendstrup, E. 2014. A cohort study of interstitial lung diseases in central Denmark. *Respir Med*, 108(5), 793-9.
63. Hyldgaard, C. 2015. A cohort study of Danish patients with interstitial lung diseases: burden, severity, treatment and survival. *Dan Med J*, 62(4), B5069.
64. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network, Raghu, G., Anstrom, K. J., King, T. E., Jr., Lasky, J. A. & Martinez, F. J. 2012. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*, 366(21), 1968-77.
65. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network 2014. Randomized trial of acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*, 370(22), 2093-101.
66. Janssens, J. P. 2005. Aging of the respiratory system: impact on pulmonary function tests and adaptation to exertion. *Clin Chest Med*, 26(3), 469-84, vi-vii.
67. Jo, H. E., Gaspole, I., Grainge, C., Goh, N., Hopkins, P. M., Moodley, Y., et al. 2017. Baseline characteristics of idiopathic pulmonary fibrosis: analysis from the Australian Idiopathic Pulmonary Fibrosis Registry. *Eur Respir J*, 49(2).
68. Johannson, K. & Collard, H. R. 2013. Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Proposal. *Curr Respir Care Rep*, 2(4).
69. Johnson, A. & DiPietro, L. A. 2013. Apoptosis and angiogenesis: an evolving mechanism for fibrosis. *FASEB J*, 27(10), 3893-901.
70. Karakatsani, A., Papakosta, D., Rapti, A., Antoniou, K. M., Dimadi, M., Markopoulou, A., et al. 2009. Epidemiology of interstitial lung diseases in Greece. *Respir Med*, 103(8), 1122-9.
71. Karimi-Shah, B. A. & Chowdhury, B. A. 2015. Forced vital capacity in idiopathic pulmonary fibrosis--FDA review of pirfenidone and nintedanib. *N Engl J Med*, 372(13), 1189-91.
72. Katzenstein, A. L. & Myers, J. L. 1998. Idiopathic pulmonary fibrosis: clinical relevance of pathologic classification. *Am J Respir Crit Care Med*, 157(4 Pt 1), 1301-15.
73. Kaunisto, J., Salomaa, E. R., Hodgson, U., Kaarteenaho, R. & Myllarniemi, M. 2013. Idiopathic pulmonary fibrosis - a systematic review on methodology for the collection of epidemiological data. *BMC Pulm Med*, 13, 53.
74. Kenn, K., Gloeckl, R. & Behr, J. 2013. Pulmonary rehabilitation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis - a review. *Respiration*, 86(2), 89-99.
75. Kim, D. S., Collard, H. R. & King, T. E., Jr. 2006a. Classification and natural history of the idiopathic interstitial pneumonias. *Proc Am Thorac Soc*, 3(4), 285-92.
76. Kim, D. S., Park, J. H., Park, B. K., Lee, J. S., Nicholson, A. G. & Colby, T. 2006b. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: frequency and clinical features. *Eur Respir J*, 27(1), 143-50.
77. Kim, S. W., Myong, J. P., Yoon, H. K., Koo, J. W., Kwon, S. S. & Kim, Y. H. 2017. Health care burden and medical resource utilisation of idiopathic pulmonary fibrosis in Korea. *Int J Tuberc Lung Dis*, 21(2), 230-5.
78. Kolek, V. 1994. Epidemiology of cryptogenic fibrosing alveolitis in Moravia and Silesia. *Acta Univ Palacki Olomuc Fac Med*, 137, 49-50.
79. Korfei, M., Ruppert, C., Mahavadi, P., Henneke, I., Markart, P., Koch, M., et al. 2008. Epithelial endoplasmic reticulum stress and apoptosis in sporadic idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 178(8), 838-46.
80. Kornum, J. B., Christensen, S., Grijota, M., Pedersen, L., Wogelius, P., Beiderbeck, A., et al. 2008. The incidence of interstitial lung disease 1995-2005: a Danish nationwide population-based study. *BMC Pulm Med*, 8, 24.

81. Koza, R., Senjyu, H., Jenkins, S. C., Mukae, H., Sakamoto, N. & Kohno, S. 2011. Differences in response to pulmonary rehabilitation in idiopathic pulmonary fibrosis and chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*, 81(3), 196-205.
82. Kreuter, M., Warth, A., Wenz, H. & Heussel, C. P. 2013. Idiopathische Lungenfibrose. *Der Pneumologe*, 10(2), 89-97.
83. Kreuter, M., Stansen, W., Stowasser, S. & Schoof, N. 2018. Impact of Lung Function Decline on Health-Related Quality of Life in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) *AJRCCM*(197), A1604.
84. Kulasekaran, P., Scavone, C. A., Rogers, D. S., Arenberg, D. A., Thannickal, V. J. & Horowitz, J. C. 2009. Endothelin-1 and transforming growth factor-beta1 independently induce fibroblast resistance to apoptosis via AKT activation. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 41(4), 484-93.
85. Lai, C. C., Wang, C. Y., Lu, H. M., Chen, L., Teng, N. C., Yan, Y. H., et al. 2012. Idiopathic pulmonary fibrosis in Taiwan - a population-based study. *Respir Med*, 106(11), 1566-74.
86. Lee, H. E., Myong, J. P., Kim, H. R., Rhee, C. K., Yoon, H. K. & Koo, J. W. 2016. Incidence and prevalence of idiopathic interstitial pneumonia and idiopathic pulmonary fibrosis in Korea. *Int J Tuberc Lung Dis*, 20(7), 978-84.
87. Leslie, K. O. 2012. Idiopathic pulmonary fibrosis may be a disease of recurrent, tractional injury to the periphery of the aging lung: a unifying hypothesis regarding etiology and pathogenesis. *Arch Pathol Lab Med*, 136(6), 591-600.
88. 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), 431-40.
89. Ley, B. & Collard, H. R. 2013. Epidemiology of idiopathic pulmonary fibrosis. *Clin Epidemiol*, 5, 483-92.
90. Ley, B., Elicker, B. M., Hartman, T. E., Ryerson, C. J., Vittinghoff, E., Ryu, J. H., et al. 2014. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: CT and Risk of Death. *Radiology*, 130216.
91. Linden, P. A., Gilbert, R. J., Yeap, B. Y., Boyle, K., Deykin, A., Jaklitsch, M. T., et al. 2006. Laparoscopic fundoplication in patients with end-stage lung disease awaiting transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 131(2), 438-46.
92. Lynch, J. P., 3rd, Huynh, R. H., Fishbein, M. C., Saggarr, R., Belperio, J. A. & Weigt, S. S. 2016. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Epidemiology, Clinical Features, Prognosis, and Management. *Semin Respir Crit Care Med*, 37(3), 331-57.
93. Marshall, R. P., Puddicombe, A., Cookson, W. & Laurent, G. 2000. Adult familial cryptogenic fibrosing alveolitis in the United Kingdom. *Thorax*, 55, 143-6.
94. McCarthy, C., Lara Gallego, B., Trapnell, B. C. & McCormack, F. X. 2017. Epidemiology of Rare Lung Diseases: The Challenges and Opportunities to Improve Research and Knowledge. *Adv Exp Med Biol*, 1031, 419-42.
95. Mejia, M., Carrillo, G., Rojas-Serrano, J., Estrada, A., Suarez, T., Alonso, D., et al. 2009. Idiopathic pulmonary fibrosis and emphysema: decreased survival associated with severe pulmonary arterial hypertension. *Chest*, 136(1), 10-5.
96. Meltzer, E. B. & Noble, P. W. 2008. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Orphanet J Rare Dis*, 3, 8.
97. Miyake, Y., Sasaki, S., Yokoyama, T., Chida, K., Azuma, A., Suda, T., et al. 2005. Occupational and environmental factors and idiopathic pulmonary fibrosis in Japan. *Ann Occup Hyg*, 49(3), 259-65.
98. Morrison, D. A. & Stovall, J. R. 1992. Increased exercise capacity in hypoxemic patients after long-term oxygen therapy. *Chest*, 102(2), 542-50.

99. Musellim, B., Okumus, G., Uzaslan, E., Akgun, M., Cetinkaya, E., Turan, O., et al. 2014. Epidemiology and distribution of interstitial lung diseases in Turkey. *Clin Respir J*, 8(1), 55-62.
100. Myllärniemi, M. 2014. Idiopathic pulmonary fibrosis in the USA. *Lancet Respiratory Medicine*, 1-2.
101. Nadrous, H. F., Pellikka, P. A., Krowka, M. J., Swanson, K. L., Chaowalit, N., Decker, P. A., et al. 2005. The Impact of Pulmonary Hypertension on Survival in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Chest*, 616S-7S.
102. Nalysnyk, L., Cid-Ruzafa, J., Rotella, P. & Esser, D. 2012. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis: review of the literature. *Eur Respir Rev*, 21(126), 355-61.
103. Natsuzaka, M., Chiba, H., Kuronuma, K., Otsuka, M., Kudo, K., Mori, M., et al. 2014. Epidemiologic survey of Japanese patients with idiopathic pulmonary fibrosis and investigation of ethnic differences. *Am J Respir Crit Care Med*, 190(7), 773-9.
104. Navaratnam, V., Fleming, K. M., West, J., Smith, C. J., Jenkins, R. G., Fogarty, A., et al. 2011. The rising incidence of idiopathic pulmonary fibrosis in the U.K. *Thorax*, 66(6), 462-7.
105. Nishiyama, O., Kondoh, Y., Kimura, T., Kato, K., Kataoka, K., Ogawa, T., et al. 2008. Effects of pulmonary rehabilitation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology*, 13(3), 394-9.
106. 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), 926-8.
107. Ohshimo, S., Bonella, F., Cui, A., Beume, M., Kohno, N., Guzman, J., et al. 2009. Significance of bronchoalveolar lavage for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 179(11), 1043-7.
108. Olson, A. L., Swigris, J. J., Lezotte, D. C., Norris, J. M., Wilson, C. G. & Brown, K. K. 2007. Mortality from pulmonary fibrosis increased in the United States from 1992 to 2003. *Am J Respir Crit Care Med*, 176(3), 277-84.
109. Olson, A. L. & Swigris, J. J. 2012. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and epidemiology. *Clin Chest Med*, 33(1), 41-50.
110. Parambil, J. G., Myers, J. L. & Ryu, J. H. 2005. Histopathologic Features and Outcome of Patients With Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis Undergoing Surgical Lung Biopsy. *Chest*, 128, 3310-5.
111. Paterniti, M. O., Bi, Y., Rekić, D., Wang, Y., Karimi-Shah, B. A. & Chowdhury, B. A. 2017. Acute Exacerbation and Decline in Forced Vital Capacity Are Associated with Increased Mortality in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Ann Am Thorac Soc*, 14(9), 1395-402.
112. Patti, M. G., Tedesco, P., Golden, J., Hays, S., Hoopes, C., Meneghetti, A., et al. 2005. Idiopathic pulmonary fibrosis: how often is it really idiopathic? *J Gastrointest Surg*, 9(8), 1053-6; discussion 6-8.
113. Pedraza-Serrano, F., Lopez de Andres, A., Jimenez-Garcia, R., Jimenez-Trujillo, I., Hernandez-Barrera, V., Sanchez-Munoz, G., et al. 2017. Retrospective observational study of trends in hospital admissions for idiopathic pulmonary fibrosis in Spain (2004-2013) using administrative data. *BMJ Open*, 7(2), e013156.
114. Prasse, A., Pechkovsky, D. V., Toews, G. B., Jungraithmayr, W., Kollert, F., Goldmann, T., et al. 2006. A vicious circle of alveolar macrophages and fibroblasts

- perpetuates pulmonary fibrosis via CCL18. *Am J Respir Crit Care Med*, 173(7), 781-92.
115. 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), 810-6.
116. Raghu, G., Collard, H. R., Egan, J. J., Martinez, F. J., Behr, J., Brown, K. K., et al. 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.
117. Raghu, G., Collard, H. R., Anstrom, K. J., Flaherty, K. R., Fleming, T. R., King, T. E., Jr., et al. 2012. Idiopathic pulmonary fibrosis: clinically meaningful primary endpoints in phase 3 clinical trials. *Am J Respir Crit Care Med*, 185(10), 1044-8.
118. Raghu, G., Chen, S. Y., Yeh, W. S., Maroni, B., Li, Q., Lee, Y. C., et al. 2014. Idiopathic pulmonary fibrosis in US Medicare beneficiaries aged 65 years and older: incidence, prevalence, and survival, 2001-11. *Lancet Respir Med*, 2(7), 566-72.
119. Raghu, G., Chen, S. Y., Hou, Q., Yeh, W. S. & Collard, H. R. 2016. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis in US adults 18-64 years old. *Eur Respir J*, 48(1), 179-86.
120. Raghu, G. 2017. Idiopathic pulmonary fibrosis: lessons from clinical trials over the past 25 years. *Eur Respir J*, 50(4).
121. Raghu, G., Remy-Jardin, M., Myers, J. L., Richeldi, L., Ryerson, C. J., Lederer, D. J., et al. 2018. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*, 198(5), e44-e68.
122. Raimundo, K., Chang, E., Broder, M. S., Alexander, K., Zazzali, J. & Swigris, J. J. 2016. Clinical and economic burden of idiopathic pulmonary fibrosis: a retrospective cohort study. *BMC Pulm Med*, 16, 2.
123. Reichmann, W. M., Yu, Y. F., Macaulay, D., Wu, E. Q. & Nathan, S. D. 2015. Change in forced vital capacity and associated subsequent outcomes in patients with newly diagnosed idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Pulm Med*, 15, 167.
124. Richeldi, L., du Bois, R. M., Raghu, G., Azuma, A., Brown, K. K., Costabel, U., et al. 2014. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*, 370(22), 2071-82.
125. Robert Koch-Institut. 2017. Krebs in Deutschland für 2013/2014, 11. Ausgabe Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. & Zentrum für Krebsregisterdaten.
126. Robert Koch-Institut. 2018. Datenbankabfrage (altersstandardisiert, Mittelwert aus männlich und weiblich).
127. Roche Registration GmbH. 2018. Fachinformation Esbriet (Hartkapseln), Stand April 2018.
128. Sadraei, N., Riahi, T. & Masjedi, M. 2013. Idiopathic Pulmonary Fibrosis in a Referral Center in Iran: Are Patients Developing the Disease at a Younger Age? *Archives of Iranian Medicine*, 16(1), 177-81.
129. Scotton, C. J. & Chambers, R. C. 2007. Molecular targets in pulmonary fibrosis: the myofibroblast in focus. *Chest*, 132(4), 1311-21.
130. Selman, M. & Pardo, A. 2001. Idiopathic pulmonary fibrosis an epithelial-fibroblastic cross-talk disorder. *Respiratory Research*, 3.

131. Sgalla, G., Biffi, A. & Richeldi, L. 2016. Idiopathic pulmonary fibrosis: Diagnosis, epidemiology and natural history. *Respirology*, 21(3), 427-37.
132. Song, J. W., Hong, S. B., Lim, C. M., Koh, Y. & Kim, D. S. 2011. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: incidence, risk factors and outcome. *Eur Respir J*, 37(2), 356-63.
133. Statistisches Bundesamt. 2018. *GENESIS Datenbank, Population: Germany, reference date, age*; [Online]. Adresse: https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/data;jsessionid=26FC60D43FED711C87C126E8CE3BA23E.tomcat_GO_2_2?operation=abruftabelleAbrufen&selectionname=12411-0005&levelindex=0&levelid=1494338584405&index=5.
134. Steele, M. P., Speer, M. C., Loyd, J. E., Brown, K. K., Herron, A., Slifer, S. H., et al. 2005. Clinical and pathologic features of familial interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*, 172(9), 1146-52.
135. Storme, M., Semionov, A., Assayag, D., Lefson, M., Kitty, D., Dannenbaum, D., et al. 2017. Estimating the incidence of interstitial lung diseases in the Cree of Eeyou Istchee, northern Quebec. *PLoS One*, 12(9), e0184548.
136. Strongman, H., Kausar, I. & Maher, T. M. 2018. Incidence, Prevalence, and Survival of Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis in the UK. *Adv Ther*, 35(5), 724-36.
137. Sun, C., Sun, Y., Shen, H., Yang, C. & Xu, S. 2017. Idiopathic pulmonary fibrosis in East Asian. *Intractable Rare Dis Res*, 6(2), 80-6.
138. Swigris, J. J., Olson, A. L., Huie, T. J., Fernandez-Perez, E. R., Solomon, J., Sprunger, D., et al. 2012. Ethnic and racial differences in the presence of idiopathic pulmonary fibrosis at death. *Respir Med*, 106(4), 588-93.
139. Tarride, J. E., Hopkins, R. B., Burke, N., Guertin, J. R., O'Reilly, D., Fell, C. D., et al. 2018. Clinical and economic burden of idiopathic pulmonary fibrosis in Quebec, Canada. *Clinicoecon Outcomes Res*, 10, 127-37.
140. Taskar, V. S. & Coultas, D. B. 2006. Is idiopathic pulmonary fibrosis an environmental disease? *Proc Am Thorac Soc*, 3(4), 293-8.
141. Thomeer, M., Demedts, M., Vandeurzen, K. & Diseases, V. W. G. o. I. L. 2001. Registration of interstitial lung diseases by 20 centres of respiratory medicine in Flanders. *Acta Clin Belg*, 56(3), 163-72.
142. Tinelli, C., De Silvestri, A., Richeldi, L. & Oggionni, T. 2005. The Italian register for diffuse infiltrative lung disorders (RIPID): a four-year report. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*, 22 Suppl 1, S4-8.
143. Tobin, R. W., Pope, C. E., Pellegrini, C. A., Emond, M. J., Sillery, J. & Raghu, G. 1998. Increased Prevalence of Gastroesophageal Reflux in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 158, 1804-8.
144. Torrisi, S. E., Pavone, M., Vancheri, A. & Vancheri, C. 2017. When to start and when to stop antifibrotic therapies. *Eur Respir Rev*, 26(145).
145. Travis, W. D., Costabel, U., Hansell, D. M., King, T. E., Jr., Lynch, D. A., Nicholson, A. G., et al. 2013. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*, 188(6), 733-48.
146. U. S. Food and Drug Administration 2014. FDA approves Esbriet to treat idiopathic pulmonary fibrosis.
147. von Plessen, C., Grinde, O. & Gulsvik, A. 2003. Incidence and prevalence of cryptogenic fibrosing alveolitis in a Norwegian community. *Respir Med*, 97(4), 428-35.

148. Watanabe, A., Miyajima, M., Mishina, T., Nakazawa, J., Harada, R., Kawaharada, N., et al. 2013. Surgical treatment for primary lung cancer combined with idiopathic pulmonary fibrosis. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*, 61(5), 254-61.
149. Xaubet, A., Ancochea, J., Morell, F., Rodriguez-Arias, J. M., Villena, V., Blanquer, R., et al. 2004. Report on the incidence of interstitial lung diseases in Spain. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*, 21(1), 64-70.
150. Zappala, C. J., Latsi, P. I., Nicholson, A. G., Colby, T. V., Cramer, D., Renzoni, E. A., et al. 2010. Marginal decline in forced vital capacity is associated with a poor outcome in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*, 35(4), 830-5.
151. Zeki, A. A., Schivo, M., Chan, A. L., Hardin, K. A., Kenyon, N. J., Albertson, T. E., et al. 2010. Geoepidemiology of COPD and idiopathic pulmonary fibrosis. *J Autoimmun*, 34(3), J327-38.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, so dass daraus in Tabelle 3-17 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabelle 3-5 bis Tabelle 3-17 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

Nintedanib (Ofev[®]) ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung (Anerkennung des Orphan Drug Status in der Europäischen Union (EU) am 19.01.2015 (EU/1/14/979) basierend auf Designierung EU/3/13/1123, nach der Verordnung (EG) Nr.141/2000 des Europäischen Parlaments und Rates am 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Leiden) (European Commission (EC)).

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 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 sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-10: 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 (ggf. Spanne)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Nintedanib (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2018a)	Erwachsene mit idiopathischer Lungenfibrose	kontinuierlich: 2x täglich 150 mg per os ^a (oder 2x täglich 100 mg per os ^a)	365 Tage	kontinuierlich 365 Tage
Pirfenidon Filmtabletten (Roche Registration GmbH, 2018a)	Erwachsene mit leichter bis mittelschwerer idiopathischer Lungenfibrose	kontinuierlich ab Tag 15: 3x täglich eine Filmtablette je 801 mg (2.403 mg/Tag) Nach Beginn der Behandlung sollte die Dosis über einen Zeitraum von 14 Tagen wie folgt auf die o. g. Tagesdosis titriert werden: <ul style="list-style-type: none">• Tage 1 - 7: 3x täglich eine Filmtablette je 267 mg, (801 mg/Tag)• Tage 8 - 14: 3x täglich eine Filmtablette je 534 mg, (1.602 mg/Tag)	365 Tage	kontinuierlich 365 Tage

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Pirfenidon Hartkapseln ^b (Roche Registration GmbH, 2018b)	Erwachsene mit leichter bis mittelschwerer idiopathischer Lungenfibrose	kontinuierlich ab Tag 15: 3x täglich drei Kapseln je 267 mg (2.403 mg/Tag) Nach Beginn der Behandlung sollte die Dosis über einen Zeitraum von 14 Tagen wie folgt auf die o. g. Tagesdosis titriert werden: <ul style="list-style-type: none"> • Tage 1 - 7: 3x täglich eine Kapsel, (801 mg/Tag) • Tage 8 - 14: 3x täglich zwei Kapseln, (1.602 mg/Tag) 	365 Tage	kontinuierlich 365 Tage
Best Supportive Care	Erwachsene mit idiopathischer Lungenfibrose	Patientenindividuelle Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität		
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: Nintedanib in einer Dosierung von 150 mg zweimal täglich, im Rahmen eines Nebenwirkungs-Managements kann eine Reduktion auf 100 mg zweimal täglich erfolgen (Abschnitt 3.4).</p> <p>b: Hartkapseln außer Vertrieb.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe in Tabelle 3-10 basiert auf den Vorgaben der aktuellen Fachinformation für Ofev[®]. Diese umfasst alle IPF-Patienten gemäß der ATS/ERS/JRS/ALAT-Klassifikationskriterien, ausgenommen der Patienten, die eine Unverträglichkeit gegenüber Nintedanib, Erdnuss, Soja oder irgendeinen anderen Inhaltsstoff des Arzneimittels haben sowie schwangerer Patientinnen. Die Angaben zur Therapie mit Nintedanib wurden der Fachinformation von Ofev[®] entnommen (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2018a). Die empfohlene Dosis beträgt 150 mg oral alle 12 Stunden (300 mg Tagesgesamtdosis). Die Behandlung soll kontinuierlich erfolgen. Gemäß Fachinformation ist die Therapiedauer nicht beschränkt, damit ergeben sich

365 Behandlungstage pro Jahr. Die Anwendung der Dosis von 100 mg zweimal täglich wird nur bei Patienten empfohlen, die die Dosis von zweimal 150 mg täglich nicht tolerieren.

Die Angaben zur Therapie mit Pirfenidon, wie in Tabelle 3-10 dargestellt, wurden den Fachinformationen von Esbriet® (Filmtabletten und Hartkapseln) entnommen (Roche Registration GmbH, 2018b; Roche Registration GmbH, 2018a). Gemäß Fachinformation ist die Therapiedauer nicht beschränkt, womit sich 365 Behandlungstage pro Jahr ergeben. Die empfohlene Erhaltungsdosis beträgt 2.403 mg/Tag. Die Behandlung soll kontinuierlich erfolgen und sollte im Falle einer kurzzeitigen Dosisreduktion aufgrund von Nebenwirkungen wieder auf die Erhaltungsdosis gesteigert werden.

Hinsichtlich der zu betrachtenden Patientengruppen ist bei Pirfenidon zu beachten, dass das Anwendungsgebiet Patienten mit leichter bis mittelschwerer IPF umfasst. Eine eindeutige Abgrenzung der Schweregrade kann jedoch mangels Daten nur näherungsweise abgebildet werden. Analog zur Nutzenbewertung von Pirfenidon¹ wird angenommen, dass der Anteil der Patienten mit leichter bis mittelschwerer IPF 60% von allen Erwachsenen mit IPF entspricht. Das Anwendungsgebiet für Pirfenidon entspricht demnach nur einem Anteil von 60% der in Tabelle 3-7 dargestellten Patientenzahlen.

Als BSC wird eine Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Aufgrund der vielfältigen und nicht abschließenden Auswahl der jeweiligen Therapieoptionen, wird auf eine pauschalisierende Quantifizierung der Behandlungsmodi im Folgenden verzichtet.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 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 3-10). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Nintedanib (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2018a)	Erwachsene mit idiopathischer Lungenfibrose	kontinuierlich 2x täglich 150 mg per os ^a (oder 2x täglich 100 mg per os ^a)	365

¹ Quelle: Pirfenidon Dossierbewertung IQWiG-Berichte – Nr. 108, https://www.g-ba.de/downloads/92-975-16/2011-09-15-D-020_Pirfenidon_IQWiG-Nutzenbewertung.pdf, S. 48

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Pirfenidon Filmtabletten (Roche Registration GmbH, 2018a)	Erwachsene mit leichter bis mittelschwerer idiopathischer Lungenfibrose	kontinuierlich ab Tag 15: 3x täglich eine Filmtablette je 801 mg (2.403 mg/Tag) Nach Beginn der Behandlung sollte die Dosis über einen Zeitraum von 14 Tagen wie folgt auf die o. g. Tagesdosis titriert werden: <ul style="list-style-type: none"> • Tage 1 - 7: 267 mg, 3x täglich (801 mg/Tag) • Tage 8 - 14: 534 mg, 3x täglich (1.602 mg/Tag) 	365
Pirfenidon Hartkapseln ^b (Roche Registration GmbH, 2018b)		kontinuierlich ab Tag 15: 3x täglich drei Kapseln je 267 mg (2.403 mg/Tag) Nach Beginn der Behandlung sollte die Dosis über einen Zeitraum von 14 Tagen wie folgt auf die o. g. Tagesdosis titriert werden: <ul style="list-style-type: none"> • Tage 1 - 7: eine Kapsel, 3x täglich (801 mg/Tag) • Tage 8 - 14: zwei Kapseln, 3x täglich (1.602 mg/Tag) 	
Best Supportive Care	Erwachsene mit idiopathischer Lungenfibrose	Patientenindividuelle Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität	
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: Standarddosierung von 150 mg zweimal täglich, im Rahmen eines Nebenwirkungs-Managements kann eine Reduktion auf 100 mg zweimal täglich erfolgen (Abschnitt 3.4).</p> <p>b: Hartkapseln außer Vertrieb.</p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD

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

(Defined Daily Dose) an, d.h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrundeliegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. 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 3-12: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Nintedanib (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2018a)	Erwachsene mit idiopathischer Lungenfibrose	365	1 Kapsel ≅ 150 mg ^a (100 mg ^a)	Jahresdurchschnittsverbrauch: 730 Kapseln ≅ 109.500 mg (bei 2x 150 mg pro Tag; DDD ^b) und 73.000 mg (bei 2x 100 mg pro Tag)
Pirfenidon Filmtabletten (Roche Registration GmbH, 2018a)	Erwachsenen mit leichter bis mittelschwerer idiopathischer Lungenfibrose	365	1 Filmtablette ≅ 801 mg ^c	Jahresdurchschnittsverbrauch: 1.095 Filmtabletten ≅ 877.095 mg (bei 3x täglich 801 mg entspricht dies 2.403 mg/Tag) ^f
Pirfenidon Hartkapseln ^d (Roche Registration GmbH, 2018b)			Bei 3 Hartkapseln pro Gabe ≅ 801 mg/Gabe (1 Hartkapsel ≅ 267 mg ^e)	Jahresdurchschnittsverbrauch: 3.285 Hartkapseln ≅ 877.095 mg (bei 9x täglich 267 mg entspricht dies 2.403 mg/Tag) ^f
Best Supportive Care	Erwachsene mit idiopathischer Lungenfibrose	Patientenindividuelle Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität		

a: Standarddosierung von 150 mg zweimal täglich, im Rahmen eines Nebenwirkungs-Managements kann eine Reduktion auf 100 mg zweimal täglich erfolgen (Abschnitt 3.4).
b: DDD: 0,3 g
c: Bezogen auf die Erhaltungsdosis von 3x täglich eine Filmtablette mit 801 mg (2.403 mg/Tag)
d: Hartkapseln außer Vertrieb.
e: Bezogen auf die Erhaltungsdosis von 3x täglich drei Kapseln mit 267 mg (2.403 mg/Tag)
f: Die DDD gemäß DIMDI ist mit 2,4 g festgelegt. Alle weiteren Darstellungen beziehen sich jedoch auf 2,403 g/Tag.
DDD: Defined Daily Dose (Definierte Tagesdosis); DIMDI: Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 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).

Der Jahresdurchschnittsverbrauch von Nintedanib wurde anhand der in der Fachinformation von Ofev[®] vorgeschriebenen Tagesdosis von zweimal 150 mg Nintedanib (sowie zusätzlich der reduzierten Dosis von zweimal 100 mg) berechnet (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2018a). Gemäß der Fachinformation von Ofev[®] ist die Dauer der Anwendung für Nintedanib nicht beschränkt. Somit wird die Behandlungsdauer bezogen auf ein Jahr mit 365 Tagen definiert. Die amtliche definierte Tagesdosis (DDD) gemäß ATC-Index entspricht 0,3 g. Sollte diese Dosis nicht toleriert werden, kann eine Dosisreduktion auf zweimal 100 mg täglich erfolgen (Abschnitt 3.4).

Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient:

365 Tage x 2 Gaben/Tag x 150 mg Nintedanib/Gabe = 109.500 mg Nintedanib

365 Tage x 2 Gaben/Tag x 100 mg Nintedanib/Gabe = 73.000 mg Nintedanib

Der Jahresdurchschnittsverbrauch von Pirfenidon wurde anhand der in der Fachinformation von Esbriet[®] vorgeschriebenen Tagesdosis von 2.403 mg berechnet (Roche Registration GmbH, 2018b; Roche Registration GmbH, 2018a). Gemäß den Fachinformationen von Esbriet[®] ist die Dauer der Anwendung für Pirfenidon nicht beschränkt. Somit wird die Behandlungsdauer bezogen auf ein Jahr mit 365 Tagen definiert. Die amtliche DDD gemäß ATC-Index entspricht 2,4 g. Für die weiteren Berechnungen wurde jedoch mit 2,403 g gerechnet. Die Behandlung soll kontinuierlich erfolgen und sollte im Falle einer kurzzeitigen Dosisreduktion aufgrund von Nebenwirkungen wieder auf die Erhaltungsdosis gesteigert werden.

Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (Pirfenidon Filmtabletten):

365 Tage x 3 Gaben/Tag x 801 mg Pirfenidon/Gabe \cong 877.095 mg

Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (Pirfenidon Hartkapseln):

365 Tage x 3 Gaben (je drei Hartkapseln)/Tag x 801 mg Pirfenidon/Gabe \cong 877.095 mg

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

Geben Sie in Tabelle 3-13 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 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 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (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
Nintedanib (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2018a)	2.987,07 € (150 mg Kapseln, 60 Stück, N2, PZN 10991902)	2.985,30 €
	2.427,95 € (100 mg Kapseln, 60 Stück, N2, PZN 10991894)	2.426,18 €
Pirfenidon Filmtabletten (Roche Registration GmbH, 2018a)	9.123,87 € (801 mg Filmtabletten, 252 Stück, N2, PZN 12906119)	8.604,31 €
Pirfenidon Hartkapseln ^a (Roche Registration GmbH, 2018b)	3.079,51 € (267 mg Hartkapseln, 252 Stück, N2, PZN 8881661)	2.905,14 €
Best Supportive Care	Patientenindividuelle Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität	
Quelle: Lauer-Taxe [®] (Stichtag: 01.04.2019) (Lauer Taxe)		
a: Hartkapseln außer Vertrieb.		
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PZN: Pharmazentralnummer		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Wirkstärke, Darreichungsform, Packungsgröße sowie Preise und Rabatte wurden der Lauer-Taxe[®] (Stichtag: 01.04.2019) entnommen.

Der GKV-relevante Arzneimittelpreis wurde gemäß § 130 und § 130a Sozialgesetzbuch (SGB) V wie folgt berechnet:

$$\text{GKV-relevanter Arzneimittelpreis} = \text{AVP} - (\text{Apotheken-Abschlag} + \text{Herstellerrabatt})$$

Zu berücksichtigende gesetzliche Rabatte bei Medikamentenversorgung:

- Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V = Apothekenabschlag von 1,77 €/Packung
- Rabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V = Herstellerrabatt von 7% (sofern nicht abgelöst)

Berechnung der Kosten für Nintedanib

Der Apothekenabgabepreis von Nintedanib (Ofev[®]) gestaltet sich wie folgt:

- 150 mg Kapseln, 60 Stück (PZN 10991902): 2.987,07 €
- 100 mg Kapseln, 60 Stück (PZN 10991894): 2.427,95 €

Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte in Höhe von 1,77 € Apothekenabschlag (Herstellerrabatt wurde abgelöst) ergibt sich ein Arzneimittelpreis für die GKV in Höhe von:

- 150 mg Kapseln, 60 Stück (PZN 10991902): 2.985,30 €
- 100 mg Kapseln, 60 Stück (PZN 10991894): 2.426,18 €

Berechnung der Kosten für Pirfenidon

Der Apothekenabgabepreis von Pirfenidon (Esbriet[®]) gestaltet sich wie folgt:

- 801 mg Filmtabletten, 252 Stück (PZN 12906119): 9.123,87 €
- 267 mg Hartkapseln, 252 Stück (PZN 8881661): 3.079,51 €

Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte in Höhe von 1,77 € Apothekenabschlag sowie dem Herstellerrabatt ergibt sich ein Arzneimittelpreis für die GKV in Höhe von:

- 801 mg Filmtabletten, 252 Stück (PZN 12906119): 8.604,31 €
- 267 mg Hartkapseln, 252 Stück (PZN 8881661): 2.905,14 €

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 Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie 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. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-14: 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
Nintedanib (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2018a)	Erwachsene mit idiopathischer Lungenfibrose	Untersuchung Leberfunktion <ul style="list-style-type: none"> • ALT • AST • GGT • AP • Bilirubin gesamt 	<ul style="list-style-type: none"> • Vor Behandlungsbeginn sowie in den ersten drei Monaten 1x pro Monat • Danach periodisch gemäß Fachinformation 	4 (7) ^a

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 Filmtabletten (Roche Registration GmbH, 2018a)	Erwachsenen mit leichter bis mittelschwerer idiopathischer Lungenfibrose	Untersuchung Leberfunktion <ul style="list-style-type: none"> • ALT • AST • Bilirubin 	Im ersten Behandlungsjahr: <ul style="list-style-type: none"> • Vor Behandlungsbeginn • In den ersten 6 Monaten 1x pro Monat • Danach alle 3 Monate Im zweiten Behandlungsjahr periodisch gemäß Fachinformation	4 (9) ^a
Pirfenidon Hartkapseln ^b (Roche Registration GmbH, 2018b)				
Best Supportive Care	Erwachsene mit idiopathischer Lungenfibrose	Patientenindividuelle Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität		

a: Anzahl zusätzlicher GKV-Leistungen pro Patienten im ersten Jahr der Behandlung, anschließend gemäß Fachinformation periodisch bzw. medizinisch indiziert - „periodisch“ wird als quartalsweise regelmäßig stattfindende Untersuchung definiert.

b: Hartkapseln außer Vertrieb.

ALT: Alanin-Aminotransferase; AP: Alkalische Phosphatase; AST: Aspartat-Aminotransferase; GGT: Gamma-Glutamyltransferase; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden auf Basis der Fachinformation von Ofev[®] benannt (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2018a).

Ärztliche, technische und labormedizinische Leistungen wurden dabei auf der Basis des aktuellen Einheitlichen Bewertungsmaßstabes (EBM) mit Stand Quartal 4 2018 umgesetzt (Kassenärztliche Bundesvereinigung, 2019).

Laut Fachinformation von Ofev[®] sollten bei Patienten zunächst vor Beginn der Therapie sowie einmal monatlich in den ersten drei Behandlungsmonaten folgende Leberfunktionswerte untersucht werden:

- Aspartat-Aminotransferase (AST, EBM 32069)
- Alanin-Aminotransferase (ALT, EBM 32070)
- Gamma-Glutamyltransferase (GGT, EBM 32071)
- Alkalische Phosphatase (AP, EBM 32068)
- Bilirubin gesamt (EBM 32058)

Sofern nicht medizinisch indiziert, genügt im Rahmen einer Dauertherapie (ab Monat vier der Behandlung) eine periodische Untersuchung der oben genannten Leberfunktionswerte, was vier Untersuchungen pro Jahr entspricht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-14 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
AST (EBM 32069)	0,25 €
ALT (EBM 32070)	0,25 €
GGT (EBM 32071)	0,25 €
AP (EBM 32068)	0,25 €
Bilirubin gesamt (EBM 32058)	0,25 €
ALT: Alanin-Aminotransferase; AP: Alkalische Phosphatase; AST: Aspartat-Aminotransferase; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GGT: Gamma-Glutamyltransferase; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Für die Berechnung der labormedizinischen Leistungen wurde der aktuelle EBM herangezogen (Kassenärztliche Bundesvereinigung, 2019). Die berücksichtigten EBM-Ziffern sind in Klammern hinter der Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung aufgeführt. Die Laborkosten wurden gemäß Euro-Preisen aus dem EBM entnommen.

Geben Sie in Tabelle 3-16 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 3-14 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-15 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-5 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-7 (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 3-16: 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
Nintedanib (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2018a)	Erwachsene mit idiopathischer Lungenfibrose	AST	1,00 €	8.989,00 € ^a
		ALT	1,00 €	8.989,00 € ^a
		GGT	1,00 €	8.989,00 € ^a
		AP	1,00 €	8.989,00 € ^a
		Bilirubin gesamt	1,00 €	8.989,00 € ^a
Pirfenidon Filmtabletten (Roche Registration GmbH, 2018a)	Erwachsenen mit leichter bis mittelschwerer idiopathischer Lungenfibrose	AST	1,00 €	5.393,00 € ^b
		ALT	1,00 €	5.393,00 € ^b
		Bilirubin gesamt	1,00 €	5.393,00 € ^b
Pirfenidon Hartkapseln ^c (Roche Registration GmbH, 2018b)				
Best Supportive Care	Erwachsene mit idiopathischer Lungenfibrose	Patientenindividuelle Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität		
a: Berechnung anhand der in Abschnitt 3.2.4 dargestellten Zielpopulation von 8.989 Patienten b: Berechnung anhand der in Abschnitt 3.2.4 dargestellten Zielpopulation von 5.393 (60% der 8.989 Patienten) c: Hartkapseln außer Vertrieb. ALT: Alanin-Aminotransferase; AP: Alkalische Phosphatase; AST: Aspartat-Aminotransferase; GGT: Gamma-Glutamyltransferase; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung				

Auf Basis des aktuellen EBM (Tabelle 3-14) und der Häufigkeit der genannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen, die ab dem zweiten Jahr periodisch (viermal pro Jahr) abgerechnet werden (Tabelle 3-15), ergeben sich pro Patient pro Jahr jeweils Zusatzkosten in Höhe von 1,00 € (0,25 € x 4) pro Leistung (Tabelle 3-16).

Für 8.989 (Spanne: 1.763 bis 18.881) Patienten mit IPF in der GKV (Abschnitt 3.2.4) ergeben sich Zusatzkosten von 8.989 € (Spanne: 1.763 € bis 18.881 €) pro Leistung, für 5.393 Patienten ergeben sich Zusatzkosten von 5.393 € pro Leistung.

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-17 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 3.2.4, Tabelle 3-5, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-7) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern soll in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-17: 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,b}
Nintedanib (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2018a)	Erwachsene mit idiopathischer Lungenfibrose	36.326,25 € bei 2x täglich 150 mg per os (29.523,60 € bei 2x täglich 100 mg per os)	265.387.640,40 € - 326.536.661,25 €
Pirfenidon Filmtabletten (Roche Registration GmbH, 2018a)	Erwachsenen mit leichter bis mittelschwerer idiopathischer Lungenfibrose	37.390,45 € bei 3x täglich 801 mg (2.403 mg/Tag)	201.646.696,85 € ^c
Pirfenidon Hartkapseln ^d (Roche Registration GmbH, 2018b)		37.873,53 € bei 3x täglich drei Kapseln (2.403 mg/Tag)	204.251.947,29 € ^c
Best Supportive Care	Erwachsene mit idiopathischer Lungenfibrose	Patientenindividuelle Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität	
<p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-5, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-7 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>b: Dargestellte Jahrestherapiekosten der GKV beziehen sich auf die abgeleitete Patientenpopulation von 8.989 Patienten</p> <p>c: Dargestellte Jahrestherapiekosten der GKV beziehen sich auf die abgeleitete Zielpopulation von 5.393 (60% der 8.989 Patienten)</p> <p>d: Hartkapseln außer Vertrieb.</p> <p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung</p>			

Nintedanib (Ofev[®], 150 mg und 100 mg) wird in einer Packungsgröße von 60 Kapseln vertrieben. Bei einer zweimal täglichen Gabe werden somit pro Jahr $365 \times 2 = 730$ Kapseln und $730/60 = 12,1667$ Packungen verbraucht. Pro Packung mit 60 Kapseln entstehen der GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte Kosten von 2.985,30 € (150 mg) und 2.426,18 € (100 mg), sodass sich die entsprechenden Jahrestherapiekosten für die Therapie mit Ofev[®] in Höhe von $12,1667 \times 2.985,30 \text{ € (150 mg)} = 36.321,25 \text{ €}$ ergeben. Für die niedrigere Dosierung belaufen sich die Jahrestherapiekosten demzufolge auf $12,1667 \times 2.426,18 \text{ € (100 mg)} = 29.518,60 \text{ €}$.

Als weitere Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen gemäß der Fachinformation fallen im ersten Jahr 8,75 € an sowie in den Folgejahren 5,00 €. Daraus ergeben sich GKV-Gesamtkosten einer Nintedanib-Therapie pro Jahr von $36.321,25 \text{ €} + 5 \text{ €} = 36.326,25 \text{ €}$ (für 150 mg). Für die reduzierte Dosis $29.518,60 \text{ €} + 5 \text{ €} = 29.523,60 \text{ €}$ (für 100 mg).

Pirfenidon (Esbriet[®] Filmtabletten) wird in einer Packungsgröße von 252 Filmtabletten vertrieben. Bei 3x täglich 801 mg (2.403 mg/Tag) werden somit pro Jahr $365 \times 3 = 1.095$ Filmtabletten und $1.095/252 = 4,3452$ Packungen verbraucht. Pro Packung mit 252 Filmtabletten entstehen der GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte Kosten von 8.604,31 €, sodass sich die entsprechenden Jahrestherapiekosten für die Therapie mit Esbriet[®] in Höhe von $4,3452 \times 8.604,31 \text{ €} = 37.387,45 \text{ €}$ ergeben.

Als weitere Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen gemäß der Fachinformation fallen ab dem zweiten Behandlungsjahr 3,00 € an. Daraus ergeben sich GKV-Gesamtkosten einer Pirfenidon-Therapie pro Jahr von $37.387,45 \text{ €} + 3 \text{ €} = 37.390,45 \text{ €}$.

Pirfenidon (Esbriet[®] Hartkapseln) wird in einer Packungsgröße von 252 Hartkapseln vertrieben. Bei 3x täglich drei Kapseln je 267 mg (2.403 mg/Tag) werden pro Jahr $365 \times 9 = 3.285$ Hartkapseln und $3.285/252 = 13,0357$ Packungen verbraucht. Pro Packung mit 252 Hartkapseln entstehen der GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte Kosten von 2.905,14 €, sodass sich die entsprechenden Jahrestherapiekosten für die Therapie mit Esbriet[®] in Höhe von $13,0357 \times 2.905,14 \text{ €} = 37.870,53 \text{ €}$ ergeben.

Als weitere Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen gemäß der Fachinformation fallen ab dem zweiten Behandlungsjahr 3,00 € an. Daraus ergeben sich GKV-Gesamtkosten einer Pirfenidon-Therapie pro Jahr von $37.870,53 \text{ €} + 3 \text{ €} = 37.873,53 \text{ €}$.

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 sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Kontraindikation

Basierend auf der Fachinformation ist Ofev[®] kontraindiziert bei Patienten mit Hypersensitivität gegen Nintedanib, Erdnuss, Soja oder andere Inhaltsstoffe und in der Schwangerschaft (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2018a).

Zum Anteil an Patienten mit den genannten Unverträglichkeiten in der Gruppe der IPF-Patienten in Deutschland stehen keine Angaben zur Verfügung. Nwaru et al. 2014 berichten für Europa eine Punktprävalenz für Hypersensitivität gegen Erdnuss von 1,7% (Konfidenzintervall (KI): 1,5-1,8%) und gegen Soja von 1,5% (KI: 1,2-1,8%) in der Gesamtbevölkerung (Nwaru et al., 2014).

Zur Anzahl schwangerer Patientinnen in der Zielpopulation stehen keine Daten zur Verfügung. Aufgrund der Altersstruktur der Zielpopulation (Abschnitt 3.2.3) ist jedoch mit einer sehr geringen Anzahl Patientinnen zu rechnen, für die eine Behandlung mit Nintedanib aufgrund einer Schwangerschaft nicht in Frage kommt.

Therapieabbrüche

Informationen über die in der Versorgungspraxis zu erwartenden Therapieabbrüche stehen für Nintedanib nicht zur Verfügung. Als Anhaltspunkt können die Abbruchdaten der klinischen Studien herangezogen werden (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3.4). In den pivotalen Phase III-Studien (INPULSIS 1 und INPULSIS 2) und der Phase IIIb-Studie (Studie 1199.187) brachen n=169 von n=694 mit Nintedanib behandelte Studienteilnehmer (24,4%) die Therapie ab. Eine detaillierte Beschreibung der Therapieabbrecher befindet sich in Modul 5 (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2018b). Eine Übertragung dieser Zahlen auf die reale Versorgungssituation außerhalb klinischer Studien ist mit Unsicherheiten behaftet.

Patientenpräferenzen

Patientenpräferenzen, die zu einer Bevorzugung der zur Verfügung stehenden Therapien führen würden, sind nicht bekannt.

Versorgungsanteile für Nintedanib (ambulant und stationär)

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

Die Grundgesamtheit der IPF-Patienten teilt sich in verschiedene Versorgungsanteile auf, zu denen neben mit Nintedanib-behandelten Patienten auch die anderen Therapieoptionen wie Pirfenidon und patientenindividuell optimierte BSC zählen. Weiterhin gibt es einen großen Anteil nicht-diagnostizierter IPF-Patienten.

Aufgrund der hier genannten Einflussfaktoren, Kontraindikationen, Therapieabbrüche und Marktanteile sowie nicht-diagnostizierten Patienten, wird die Anzahl der in der Versorgungsrealität behandelten Patienten kleiner sein als in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.5 dargestellt.

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.

Neben den genannten Einflussfaktoren, Kontraindikationen, Therapieabbrüchen und Marktanteilen, beeinflusst auch die Therapietreue die in der Versorgungspraxis verordnete Nintedanib-Menge.

Therapietreue

Der im Versorgungsalltag tatsächlich anfallende Verbrauch von Nintedanib wird durch die Therapietreue der behandelten Patienten beeinflusst. In den klinischen Studien INPULSIS 1 und INPULSIS 2 sowie der Studie 1199.187 lag der durchschnittliche Verbrauch der empfohlenen Menge bei 96,39%. Es wird davon ausgegangen, dass sich aufgrund der Schwere der Erkrankung und der lebensbedrohlichen Umstände die Einnahme-Compliance unter nicht kontrollierten Bedingungen ähnlich entwickelt wie unter Studienbedingungen.

Änderungen im Hinblick auf die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben sich aus der Anzahl Patienten, für die eine Behandlung mit Nintedanib im Versorgungsalltag erwartet wird, und dem Verbrauch an Nintedanib in Abhängigkeit von der Therapietreue. Vor dem Hintergrund der großen Unsicherheitsspanne bei der Angabe der Zielpopulation wurden die dargestellten Einflussfaktoren nicht weiter in einer Berechnung quantifiziert.

Abschließend ist im Versorgungsalltag jedoch von geringeren Kosten für die deutsche Gesamtpopulation auszugehen als für die Zielpopulation berechnet wurden. Eine genauere Quantifizierung ist auf der vorhandenen Datenbasis nicht möglich.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

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

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

Die Angaben zur Behandlungsdauer (Abschnitt 3.3.1) und zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel Nintedanib (Abschnitt 3.2.2) basieren auf der aktuellen Fachinformation von Ofev[®] (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2018a).

Grundlagen für die Berechnung der Arzneimittelkosten (Abschnitte 3.3.3 bis 3.3.5) ist die Lauer-Taxe[®] (Stichtag: 01.04.2019) (Lauer Taxe). Es wurden die gesetzlich geforderten Rabatte berücksichtigt. Für die Berechnung der labormedizinischen Leistungen wurde der aktuelle einheitliche Bewertungsmaßstab herangezogen (Kassenärztliche Bundesvereinigung, 2019).

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2018a. Fachinformation Ofev, Stand Oktober 2018.
2. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2018b. Weitere Analysen INPULSIS-1, INPULSIS-2, 1199.187.
3. European Commission (EC). 2019. *Community register of medicinal products for human use - Ofev* [Online]. Adresse: <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h979.htm> [Aufgerufen am 07.01.2019].
4. Kassenärztliche Bundesvereinigung. 2019. *Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EMB) - 1. Quartal 2019* [Online]. Berlin;. Adresse: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt__Stand_4._Quartal_2018.pdf.
5. Lauer Taxe 2019. Preisübersicht Ofev - Stand 1.4.2019.

6. Nwaru, B. I., Hickstein, L., Panesar, S. S., Roberts, G., Muraro, A., Sheikh, A., et al. 2014. Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*, 69(8), 992-1007.
7. Roche Registration GmbH. 2018a. Fachinformation Esbriet (Filmtabletten), Stand April 2018.
8. Roche Registration GmbH. 2018b. Fachinformation Esbriet (Hartkapseln), Stand April 2018.

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.

Die folgenden Informationen zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Fachinformation von Ofev[®] entnommen (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2018a)

Anforderungen an die Diagnostik

Ofev[®] weist keine besonderen Anforderungen, die über die Fachinformation hinausgehen, auf.

Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen

Die Behandlung mit Ofev[®] sollte nur von Ärzten begonnen werden, die Erfahrung mit der Diagnose und Behandlung der IPF haben.

Anforderungen an die Infrastruktur, Lagerung und Entsorgung

Ofev[®] darf nicht über 25°C gelagert werden. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Die Haltbarkeit von Ofev[®] beträgt 3 Jahre.

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

Anforderungen an die Art der Anwendung und Dauer der Behandlung

Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 150 mg Nintedanib zweimal täglich, die im Abstand von ca. 12 Stunden eingenommen wird. Die Anwendung der Dosis von 100 mg zweimal täglich wird nur bei Patienten empfohlen, die die Dosis von 150 mg zweimal täglich nicht tolerieren.

Wenn eine Einnahme versäumt wird, sollte die Einnahme zum nächsten geplanten Zeitpunkt mit der empfohlenen Dosis fortgesetzt werden. Wenn eine Einnahme versäumt wird, sollte der Patient keine zusätzliche Dosis einnehmen. Die empfohlene maximale Tagesdosis von 300 mg sollte nicht überschritten werden.

Dosisanpassungen

Neben einer gegebenenfalls indizierten symptomatischen Therapie können Nebenwirkungen von Ofev[®] durch Dosisreduktion oder vorübergehende Therapieunterbrechung behandelt werden, bis die spezifische Nebenwirkung so weit abgeklungen ist, dass eine Fortsetzung der Therapie möglich ist. Die Behandlung mit Ofev[®] kann mit der vollen Dosis (150 mg zweimal täglich) oder einer reduzierten Dosis (100 mg zweimal täglich) wieder aufgenommen werden. Falls ein Patient 100 mg zweimal täglich nicht verträgt, sollte die Behandlung mit Ofev[®] abgebrochen werden.

Bei Unterbrechungen der Behandlung aufgrund von Erhöhungen der Aspartat-Aminotransferase (AST) oder Alanin-Aminotransferase (ALT) auf $>3\times$ oberer Normgrenzwert (ULN, upper limit of normal) kann die Behandlung nach Rückgang der Transaminasen auf das Ausgangsniveau mit einer reduzierten Dosis von Ofev[®] (100 mg zweimal täglich) wieder aufgenommen und die Dosis anschließend auf die volle Dosis (150 mg zweimal täglich) erhöht werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Für ältere Patienten wurden insgesamt keine Unterschiede bezüglich der Sicherheit und Wirksamkeit beobachtet. Von vornherein ist keine Dosisanpassung aufgrund des Alters des Patienten erforderlich. Bei Patienten ≥ 75 Jahren kann allerdings zur Behandlung von Nebenwirkungen eine Dosisreduktion erforderlich sein.

Nierenfunktionsstörung

Weniger als 1% einer Einzeldosis Nintedanib wird über die Nieren ausgeschieden. Eine Anpassung der Anfangsdosis bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ist nicht erforderlich. Die Sicherheit, Wirksamkeit und Pharmakokinetik von Nintedanib wurden bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (<30 ml/min Kreatinin-Clearance) nicht untersucht.

Leberfunktionsstörung

Nintedanib wird überwiegend biliär/fäkal ausgeschieden (>90%). Die Exposition nahm bei Patienten mit Leberfunktionsstörung zu (Child Pugh A, Child Pugh B). Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child Pugh A) beträgt die empfohlene Dosis von Ofev[®] 100 mg zweimal täglich im Abstand von ca. 12 Stunden. Zur Behandlung von Nebenwirkungen sollte bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child Pugh A) eine Unterbrechung oder ein Absetzen der Therapie in Betracht gezogen werden. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Nintedanib wurden bei Patienten mit als Child Pugh B und C klassifizierter eingeschränkter Leberfunktion nicht untersucht. Die Behandlung mit Ofev[®] wird bei Patienten mit mittelschwerer (Child Pugh B) und schwerer (Child Pugh C) Leberfunktionsstörung nicht empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ofev[®] bei Kindern im Alter von 0 – 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Ofev[®] ist zum Einnehmen. Die Kapseln sollten zu einer Mahlzeit eingenommen werden; sie sollten im Ganzen mit Wasser geschluckt und nicht zerkaut oder zerkleinert werden.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Nintedanib, Erdnuss oder Soja oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Kurz- oder Langfristige Überwachungs- und Vorsichtsmaßnahmen

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Diarrhö

In den INPULSIS Studien war Diarrhö die häufigste gastrointestinale Nebenwirkung, die bei 62,4% der mit Ofev[®] vs. 18,4% der mit Placebo behandelten Patienten berichtet wurde. Diese Nebenwirkung war bei den meisten Patienten von leichter bis mittelschwerer Intensität und trat in den ersten drei Behandlungsmonaten auf. Die Diarrhö führte in klinischen Studien bei 10,7% der Patienten zur Dosisreduktion und bei 4,4% der Patienten zum Absetzen von Nintedanib. Nach Markteinführung wurden schwerwiegende Fälle von Diarrhö, die zu Dehydrierung und Elektrolytstörungen führten, berichtet. Die Patienten sollten bei den ersten Anzeichen mit ausreichender Flüssigkeitszufuhr und Antidiarrhoika, z. B. Loperamid, behandelt werden; die Diarrhö kann eine Unterbrechung der Behandlung erfordern. Die Behandlung mit Ofev[®] kann mit einer reduzierten Dosis (100 mg zweimal täglich) oder der vollen Dosis (150 mg zweimal täglich) wieder aufgenommen werden. Bei anhaltender schwerer Diarrhö trotz symptomatischer Behandlung sollte die Therapie mit Ofev[®] abgebrochen werden.

Übelkeit und Erbrechen

Übelkeit und Erbrechen waren häufig berichtete gastrointestinale Nebenwirkungen. Bei den meisten Patienten, die an Übelkeit und Erbrechen litten, waren diese Ereignisse von leichter bis mittelschwerer Intensität. Übelkeit führte bei 2,0% der Patienten zum Abbruch der Behandlung mit Nintedanib. Erbrechen führte bei 0,8% der Patienten zum Behandlungsabbruch. Wenn die Symptome trotz entsprechender unterstützender Therapiemaßnahmen (einschließlich einer antiemetischen Therapie) anhalten, kann eine Dosisreduktion oder eine Unterbrechung der Behandlung erforderlich sein. Die Behandlung mit Ofev[®] kann mit einer reduzierten Dosis (100 mg zweimal täglich) oder der vollen Dosis (150 mg zweimal täglich) wieder aufgenommen werden. Bei anhaltenden schweren Symptomen sollte die Therapie mit Ofev[®] abgebrochen werden.

Leberfunktion

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ofev[®] wurden bei Patienten mit mittelschwerer (Child Pugh B) und schwerer (Child Pugh C) Leberfunktionsstörung nicht untersucht. Daher wird die Behandlung mit Ofev[®] bei solchen Patienten nicht empfohlen. Aufgrund erhöhter Exposition kann das Risiko für unerwünschte Ereignisse bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child Pugh A) erhöht sein. Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child Pugh A) sollten mit einer reduzierten Dosis von Ofev[®] behandelt werden. Bei der Behandlung mit Nintedanib wurden Fälle von arzneimittelbedingter Leberschädigung beobachtet, darunter Fälle von schwerer Leberschädigung mit tödlichem Verlauf. Die meisten hepatischen Ereignisse traten innerhalb der ersten drei Behandlungsmonate auf. Daher sollten die Lebertransaminasen- und Bilirubinspiegel vor Beginn und im ersten Monat einer Behandlung mit Ofev[®] überprüft werden. Patienten sollten in den darauffolgenden zwei Behandlungsmonaten in regelmäßigen Abständen und anschließend periodisch (z. B. bei jedem Patientenbesuch) oder, wenn klinisch indiziert, überprüft werden. Erhöhungen der Leberenzyme (ALT, AST, alkalische Phosphatase [AP], Gamma-Glutamyltransferase [GGT]) und des Bilirubins waren in den meisten Fällen nach Dosisreduktion oder Unterbrechung der Therapie reversibel. Wenn Transaminaseerhöhungen (AST oder ALT) von $>3 \times \text{ULN}$ gemessen werden, wird eine Dosisreduktion oder Unterbrechung der Therapie mit Ofev[®] empfohlen, und der Patient sollte engmaschig überwacht werden. Nach Rückgang der Transaminasen auf das Ausgangsniveau kann die Behandlung mit Ofev[®] in der vollen Dosis (150 mg zweimal täglich) wieder aufgenommen oder zunächst wieder mit einer reduzierten Dosis (100 mg zweimal täglich) begonnen werden, die anschließend auf die volle Dosis erhöht werden kann. Bei jeglichen Erhöhungen von Leberwerten, die mit klinischen Anzeichen oder Symptomen einer Leberschädigung, z. B. Gelbsucht, einhergehen, sollte die Behandlung mit Ofev[®] dauerhaft abgesetzt werden. Andere Ursachen der Leberenzym-erhöhungen sollten abgeklärt werden. Patienten mit geringem Körpergewicht ($<65 \text{ kg}$), Patienten asiatischer Herkunft und Frauen haben ein höheres Risiko für eine Erhöhung der Leberenzyme. Die Plasmaspiegel von Nintedanib stiegen linear mit dem Patientenalter an, was ebenfalls zu einem höheren Risiko der Entwicklung von Leberenzym-erhöhungen führen kann. Bei Patienten mit diesen Risikofaktoren wird eine engmaschige Überwachung empfohlen.

Nierenfunktion

Bei der Anwendung von Nintedanib wurde über Fälle von Nierenfunktionsstörungen bzw. Nierenversagen berichtet, von denen einige tödlich verliefen. Während der Therapie mit Nintedanib sollten die Patienten überwacht werden, insbesondere solche Patienten, die Risikofaktoren für eine Nierenfunktionsstörung bzw. ein Nierenversagen aufweisen. Bei einer Nierenfunktionsstörung bzw. einem Nierenversagen ist eine Anpassung der Therapie in Erwägung zu ziehen.

Blutungen

Eine Hemmung des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktorrezeptors (vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR) ist möglicherweise mit einem erhöhten Blutungsrisiko verbunden. In den INPULSIS Studien mit Ofev[®] war der Prozentsatz der Patienten mit Blutungsereignissen im Ofev[®] Behandlungsarm geringfügig höher (10,3%) als im Placebo-Arm (7,8%). Nicht schwerwiegende Epistaxis stellte das häufigste Blutungsereignis dar. Die Häufigkeit schwerwiegender Blutungsereignisse war in beiden Behandlungsgruppen gering und vergleichbar (Placebo: 1,4%; Ofev[®]: 1,3%). Patienten mit bekanntem Blutungsrisiko, einschließlich Patienten mit erblich bedingter Blutungsneigung oder Patienten, die eine Vollantikoagulation erhalten, wurden in die INPULSIS Studien nicht eingeschlossen. Nach Markteinführung wurden nicht schwerwiegende und schwerwiegende Blutungsereignisse, von denen einige tödlich verliefen, berichtet (einschließlich Patienten mit oder ohne Behandlung mit Antikoagulanzen oder anderen Arzneimitteln, die Blutungen hervorrufen könnten). Daher sollten diese Patienten nur dann mit Ofev[®] behandelt werden, wenn der voraussichtliche Nutzen das mögliche Risiko überwiegt. Die nach Markteinführung berichteten Blutungsereignisse betreffen u. a. den Gastrointestinaltrakt, die Atemwege und Organe des zentralen Nervensystems, wobei gastrointestinale Blutungen am häufigsten waren.

Arterielle thromboembolische Ereignisse

Patienten mit kürzlich aufgetretenem Myokardinfarkt oder Schlaganfall wurden von den INPULSIS Studien ausgeschlossen. Arterielle thromboembolische Ereignisse wurden selten berichtet: bei 0,7% der Patienten in der Placebogruppe und bei 2,5% in der mit Nintedanib behandelten Gruppe. Unerwünschte Ereignisse, die auf eine ischämische Herzerkrankung deuten, waren zwar zwischen der Nintedanib- und der Placebogruppe ausgeglichen, aber in der Nintedanib-Gruppe erlitt ein höherer Prozentsatz der Patienten (1,6%) einen Herzinfarkt als in der Placebogruppe (0,5%). Vorsicht ist geboten bei der Behandlung von Patienten mit einem höheren kardiovaskulären Risiko, einschließlich bekannter koronarer Herzkrankheit. Eine Behandlungsunterbrechung sollte bei Patienten in Betracht gezogen werden, die Anzeichen oder Symptome einer akuten myokardialen Ischämie entwickeln.

Venöse Thromboembolie

In den INPULSIS Studien wurde bei den mit Nintedanib behandelten Patienten kein erhöhtes Risiko für venöse Thromboembolien beobachtet. Bedingt durch den Wirkmechanismus von Nintedanib könnten Patienten ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse haben.

Gastrointestinale Perforationen

In den INPULSIS Studien kam es bei sehr wenigen Patienten in beiden Behandlungsgruppen zu einer Perforation: 0% Placebo, 0,3% Ofev[®] (zwei Patienten). Bedingt durch den Wirkmechanismus von Nintedanib könnten Patienten ein erhöhtes Risiko für eine gastrointestinale Perforation haben. Nach Markteinführung wurden Fälle von gastrointestinalen Perforationen berichtet, von denen einige tödlich verliefen. Besondere Vorsicht ist bei der Behandlung von Patienten mit vorangegangenen abdominalchirurgischen Eingriffen, früheren Magengeschwüren, Divertikulose oder bei gleichzeitiger Behandlung mit Kortikosteroiden oder nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) geboten. Mit der Einnahme von Ofev[®] sollte frühestens vier Wochen nach einer Bauchoperation begonnen werden. Die Therapie mit Ofev[®] sollte bei Patienten, die eine gastrointestinale Perforation entwickeln, dauerhaft abgesetzt werden.

Hypertonie

Die Einnahme von Ofev[®] kann zur Erhöhung des Blutdrucks führen. Der systemische Blutdruck sollte regelmäßig und wenn klinisch indiziert gemessen werden.

Komplikationen bei der Wundheilung

In den INPULSIS Studien wurde keine erhöhte Häufigkeit von Wundheilungsstörungen beobachtet. Basierend auf dem Wirkmechanismus kann Nintedanib die Wundheilung beeinträchtigen. Es wurden keine speziellen Studien zur Untersuchung der Wirkung von Nintedanib auf die Wundheilung durchgeführt. Die Behandlung mit Ofev[®] sollte daher nur eingeleitet oder im Falle einer perioperativen Unterbrechung wieder aufgenommen werden, wenn die Wundheilung klinisch als adäquat beurteilt wird.

Gleichzeitige Gabe mit Pirfenidon

In einer speziellen Pharmakokinetik (PK)-Studie wurde die gleichzeitige Behandlung mit Nintedanib und Pirfenidon bei Patienten mit IPF untersucht. Basierend auf diesen Ergebnissen gibt es keine Hinweise auf eine relevante pharmakokinetische Arzneimittelwechselwirkung zwischen Nintedanib und Pirfenidon, wenn diese Wirkstoffe in Kombination verabreicht wurden. Weitere Daten aus der Phase IV-Studie INJOURNEY mit zweimal täglicher Gabe von 150 mg Ofev[®] und zusätzlich Pirfenidon über 12 Wochen sind in Abschnitt 5.1 der Fachinformation beschrieben. Angesichts der geringen Patientenzahl wurden in dieser Studie nur die häufigsten unerwünschten Ereignisse festgestellt. Es zeigte sich eine Zunahme von gastrointestinalen unerwünschten Ereignissen und ein Trend zu vermehrten hepatischen unerwünschten Ereignissen. Da die Sicherheitsprofile der beiden Arzneimittel ähnlich sind, ist mit weiteren unerwünschten Ereignissen, einschließlich gastrointestinalen und hepatischen unerwünschten Ereignissen, zu rechnen. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis der gleichzeitigen Behandlung mit Pirfenidon wurde nicht ermittelt.

Wirkung auf das QT-Intervall (bei Ableitung des Elektrokardiogramms [EKG])

Im klinischen Studienprogramm wurden unter Nintedanib keine Anzeichen einer QT-Verlängerung beobachtet. Da einige andere Tyrosinkinaseinhibitoren bekanntlich eine

Wirkung auf das QT-Intervall ausüben, ist bei der Gabe von Nintedanib an Patienten, die eine QTc-Verlängerung entwickeln können, Vorsicht geboten.

Allergische Reaktion

Diätetische Sojaprodukte sind bekannt dafür, dass sie bei Personen mit einer Sojaallergie allergische Reaktionen einschließlich einer schweren Anaphylaxie verursachen. Patienten mit bekannter Allergie gegen Erdnussprotein haben ein erhöhtes Risiko für schwere Reaktionen auf Sojapräparate.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Ofev[®] hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Patienten sollten darauf hingewiesen werden, während der Behandlung mit Ofev[®] beim Führen eines Fahrzeugs oder Bedienen von Maschinen vorsichtig zu sein.

Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen

Überdosierung

Es gibt kein spezifisches Antidot und keine spezifische Behandlung bei Überdosierung von Ofev[®]. Zwei Patienten aus dem Onkologieprogramm erhielten bis zu acht Tage eine Überdosis von maximal 600 mg zweimal täglich. Die beobachteten Nebenwirkungen stimmten mit dem bekannten Sicherheitsprofil von Nintedanib überein; dies waren erhöhte Leberenzyme und gastrointestinale Symptome. Beide Patienten erholten sich von diesen Nebenwirkungen. In den INPULSIS Studien erhielt ein Patient versehentlich für insgesamt 21 Tage eine Dosis von 600 mg täglich. Im Zeitraum der fehlerhaften Dosierung trat ein nicht schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (Nasopharyngitis) auf und klang wieder ab. Das Auftreten weiterer Ereignisse wurde nicht berichtet. Bei Überdosierung sollte die Behandlung abgesetzt und gegebenenfalls allgemeine unterstützende Maßnahmen eingeleitet werden.

Interaktionen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Interaktionen

P-Glykoprotein (P-gp)

Nintedanib ist ein P-gp-Substrat. Die gleichzeitige Gabe des starken P-gp-Inhibitors Ketoconazol erhöhte die Plasmaspiegel von Nintedanib in einer speziellen Arzneimittelwechselwirkungsstudie auf das 1,61-Fache bezogen auf die Fläche unter der Kurve (AUC) und auf das 1,83-Fache bezogen auf C_{max}. In einer Arzneimittelwechselwirkungsstudie mit dem starken P-gp-Induktor Rifampicin sanken die Plasmaspiegel von Nintedanib auf 50,3% bezogen auf die AUC und auf 60,3% bezogen auf C_{max} bei gleichzeitiger Gabe mit Rifampicin im Vergleich zur alleinigen Gabe von Nintedanib. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Ofev[®] können starke P-gp-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Erythromycin oder Ciclosporin) die Plasmaspiegel von Nintedanib erhöhen. In solchen Fällen sollten die Patienten engmaschig auf die Verträglichkeit von Nintedanib überwacht werden. Bei Nebenwirkungen kann eine Unterbrechung, Dosisreduktion oder ein Absetzen der Therapie mit Ofev[®] erforderlich sein. Starke P-gp-Induktoren (z. B. Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin oder Johanniskraut) können die Plasmaspiegel von Nintedanib

verringern. Die Wahl einer anderen Begleitmedikation, die kein oder ein minimales P-pg-Induktionspotenzial besitzt, sollte in Betracht gezogen werden.

Cytochrom-P- (CYP)-Enzyme

Die Biotransformation von Nintedanib erfolgt nur in geringem Umfang über CYP-Stoffwechselwege. Nintedanib und dessen Metabolite, der freie Säureanteil BIBF 1202 und dessen Glucuronid, zeigten in präklinischen Studien keine Inhibition oder Induktion von CYP-Enzymen. Die Wahrscheinlichkeit von Arzneimittelwechselwirkungen mit Nintedanib basierend auf dem CYP-Metabolismus wird daher als gering eingestuft.

Gleichzeitige Gabe mit anderen Arzneimitteln

Das Potenzial für Wechselwirkungen zwischen Nintedanib und hormonellen Kontrazeptiva wurde nicht untersucht.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption

Nintedanib kann beim Menschen fetale Schäden verursachen. Frauen im gebärfähigen Alter sollten darauf hingewiesen werden, während der Behandlung mit Ofev[®] eine Schwangerschaft zu vermeiden. Sie sollten darauf hingewiesen werden, während der Behandlung und bis mindestens drei Monate nach der letzten Dosis von Ofev[®] eine angemessene Empfängnisverhütung anzuwenden. Da die Wirkung von Nintedanib auf den Metabolismus und die Wirksamkeit von hormonellen Kontrazeptiva nicht untersucht wurde, sollten Barrieremethoden als zusätzliche Methode der Empfängnisverhütung angewendet werden, um eine Schwangerschaft zu verhindern.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Ofev[®] bei Schwangeren vor. Präklinische tierexperimentelle Studien haben jedoch für diesen Wirkstoff eine Reproduktionstoxizität gezeigt. Da Nintedanib auch beim Menschen fetale Schäden verursachen kann, darf es während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Patientinnen sollten angewiesen werden, ihren Arzt oder Apotheker zu informieren, falls sie während der Therapie mit Ofev[®] schwanger werden. Wenn die Patientin während der Behandlung mit Ofev[®] schwanger wird, sollte sie über die potenzielle Gefahr für den Fetus aufgeklärt werden. Der Abbruch der Behandlung mit Ofev[®] sollte in Betracht gezogen werden.

Stillzeit

Es gibt keine Informationen darüber, ob Nintedanib und seine Metabolite in die Muttermilch übergehen. Präklinische Studien haben gezeigt, dass kleine Mengen von Nintedanib und seiner Metabolite ($\leq 0,5\%$ der verabreichten Dosis) in die Milch von säugenden Ratten übergangen. Ein Risiko für das Neugeborene/Kleinkind kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen soll während der Behandlung mit Ofev[®] abgebrochen werden.

Fertilität

Präklinische Untersuchungen ergaben keine Hinweise auf eine Beeinträchtigung der männlichen Fertilität. Studien zur subchronischen und chronischen Toxizität bei Ratten ergaben keine Hinweise auf eine Beeinträchtigung der weiblichen Fertilität bei einer systemischen Exposition, die mit der Exposition der maximal empfohlenen Humandosis (MRHD) von 150 mg zweimal täglich vergleichbar war.

Nebenwirkungen**Zusammenfassung des Sicherheitsprofils**

Nintedanib wurde in klinischen Studien an 1.529 IPF-Patienten untersucht. Die nachfolgenden Sicherheitsdaten basieren auf den beiden randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase III-Studien mit 1.061 Patienten, in denen die Behandlung mit Nintedanib 150 mg zweimal täglich über 52 Wochen mit Placebo verglichen wurde (INPULSIS 1 und INPULSIS 2), sowie auf Daten, die nach Markteinführung berichtet wurden. Die häufigsten im Zusammenhang mit der Anwendung von Nintedanib berichteten Nebenwirkungen beinhalteten Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen, Bauchschmerzen, Appetitverlust, Gewichtsverlust und erhöhte Leberenzyme.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die untenstehende Tabelle ist eine Zusammenfassung der Nebenwirkungen nach MedDRA-Systemorganklassen (SOC) und Häufigkeitskategorie. Tabelle 3-18 fasst die Häufigkeiten der unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAWs) zusammen, die in der Nintedanib-Gruppe (638 Patienten), gepoolt aus den beiden 52-wöchigen, placebokontrollierten klinischen Phase III-Studien, oder nach Markteinführung berichtet wurden. Bei den Häufigkeitsangaben zu UAWs werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 3-18: Zusammenfassung der UAW nach Häufigkeitskategorie

Häufigkeit Systemorganklasse	Sehr häufig ($\geq 1/10$)	Häufig ($\geq 1/100$ $< 1/10$)	Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ $< 1/100$)	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Thrombozytopenie	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Gewichtsverlust, Appetitverlust	Dehydrierung	
Herzerkrankungen			Myokardinfarkt	
Gefäßerkrankungen		Blutungen	Hypertonie	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö, Übelkeit, Bauchschmerzen	Erbrechen	Pankreatitis	

Häufigkeit Systemorganklasse	Sehr häufig (≥1/10)	Häufig (≥1/100 <1/10)	Gelegentlich (≥1/1.000 <1/100)	Nicht bekannt
Leber- und Gallenerkrankungen	Leberenzyme erhöht	ALT erhöht AST erhöht GGT erhöht	Arzneimittelbedingter Leberschaden, Hyperbilirubinämie, AP im Blut erhöht	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Ausschlag	Pruritus	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				Nierenversagen

AP: Alkalische Phosphatase; ALT: Alanin Aminotransferase; AST: Aspartat Aminotransferase; GGT: Gamma-Glutamyltransferase; UAW: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Diarrhö

Diarrhö wurde bei 62,4% der mit Nintedanib behandelten Patienten berichtet. Sie war bei 3,3% der mit Nintedanib behandelten Patienten von schwerer Intensität. Mehr als zwei Drittel der Patienten, die Diarrhö hatten, berichteten, dass diese während der ersten drei Behandlungsmonate erstmals aufgetreten war. Die Diarrhö führte bei 4,4% der Patienten zum dauerhaften Abbruch der Behandlung; ansonsten wurde sie mit Antidiarrhoika, Dosisreduktion oder Behandlungsunterbrechung behandelt.

Erhöhte Leberenzyme

Leberenzym erhöhungen wurden bei 13,6% der mit Nintedanib behandelten Patienten berichtet. Erhöhungen der Leberenzyme waren reversibel und nicht mit einer klinisch manifesten Lebererkrankung assoziiert.

Weitere Informationen zu besonderen Patientengruppen, empfohlenen Maßnahmen und Dosisanpassungen bei Diarrhö und Erhöhung der Leberenzyme finden sich ergänzend in Abschnitt 4.4 bzw. 4.2. der Fachinformation.

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

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

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Es bestehen keine von der Fachinformation abweichenden Anforderungen für eine qualitätsgesicherte Anwendung (European Medicines Agency, 2015).

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

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

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

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren ein für das zu bewertenden Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der vorliegende Assessment Report enthält keine Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind. Somit ergeben sich daraus keine Anforderungen für Nintedanib. Daher liegt kein Annex IV vor (European Medicines Agency, 2015).

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

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

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Der Risk-Management-Plan (RMP) ist Bestandteil der Zulassungsunterlagen und sieht folgende Maßnahmen zur Risikominimierung vor (European Medicines Agency, 2015; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2018b):

Für die wichtigsten ermittelten Sicherheitsbedenken bei der Anwendung von Nintedanib sieht der RMP Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung vor (routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten) sowie eine Kennzeichnung in den entsprechenden Abschnitten der Fachinformation.

Tabelle 3-19 fasst die geplanten Maßnahmen zur Risikominimierung der wichtigen identifizierten und potenziellen Risiken zusammen:

Tabelle 3-19: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung (Risk-Management-Plan)

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken		
Durchfall	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch Kennzeichnung: <ul style="list-style-type: none"> SmPC Abschnitte 4.2, 4.4, 4.8; Packungsbeilage Abschnitte 2 und 4. Verordnung auf Verschreibung Die Behandlung mit Ofev® sollte nur von Ärzten begonnen werden, die Erfahrung mit der Diagnose und Behandlung der IPF haben 	keine
Leberenzym- und Bilirubinerhöhung inklusive arzneimittelinduzierte Leberschäden (DILI)	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch Kennzeichnung: <ul style="list-style-type: none"> SmPC Abschnitte 4.2, 4.4, 4.8; Packungsbeilage Abschnitte 2 und 4. Verordnung auf Verschreibung Die Behandlung mit Ofev® sollte nur von Ärzten begonnen werden, die Erfahrung mit der Diagnose und Behandlung der IPF haben 	keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Blutungen	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch Kennzeichnung: <ul style="list-style-type: none"> • SmPC Abschnitte 4.4, 4.8; Packungsbeilage Abschnitte 2 und 4. • Verordnung auf Verschreibung • Die Behandlung mit Ofev® sollte nur von Ärzten begonnen werden, die Erfahrung mit der Diagnose und Behandlung der IPF haben 	keine
Myokardinfarkt	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch Kennzeichnung: <ul style="list-style-type: none"> • SmPC Abschnitte 4.4, 4.8; Packungsbeilage Abschnitte 2 und 4. • Verordnung auf Verschreibung • Die Behandlung mit Ofev® sollte nur von Ärzten begonnen werden, die Erfahrung mit der Diagnose und Behandlung der IPF haben 	keine
Wichtige potenzielle Risiken		
Venöse Thromboembolie	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch Kennzeichnung: <ul style="list-style-type: none"> • SmPC Abschnitt 4.4; Packungsbeilage Abschnitt 2 • Verordnung auf Verschreibung • Die Behandlung mit Ofev® sollte nur von Ärzten begonnen werden, die Erfahrung mit der Diagnose und Behandlung der IPF haben 	keine
Arterielle Thromboembolien außer Myokardinfarkt	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch Kennzeichnung: <ul style="list-style-type: none"> • SmPC Abschnitt 4.4; Packungsbeilage Abschnitt 2 • Verordnung auf Verschreibung • Die Behandlung mit Ofev® sollte nur von Ärzten begonnen werden, die Erfahrung mit der Diagnose und Behandlung der IPF haben 	keine
Perforation	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch Kennzeichnung: <ul style="list-style-type: none"> • SmPC Abschnitt 4.4; Packungsbeilage Abschnitt 2 • Verordnung auf Verschreibung • Die Behandlung mit Ofev® sollte nur von Ärzten begonnen werden, die Erfahrung mit der Diagnose und Behandlung der IPF haben 	keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Leberversagen	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch Kennzeichnung: <ul style="list-style-type: none"> • SmPC Abschnitt 4.2, 4.4 und 4.8.; Packungsbeilage Abschnitte 2 und 4 • Verordnung auf Verschreibung • Die Behandlung mit Ofev® sollte nur von Ärzten begonnen werden, die Erfahrung mit der Diagnose und Behandlung der IPF haben 	keine
Behandlung von Schwangeren und Teratogenität	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch Kennzeichnung: <ul style="list-style-type: none"> • SmPC Abschnitt 4.6.; Packungsbeilage Abschnitt 2 • Verordnung auf Verschreibung • Die Behandlung mit Ofev® sollte nur von Ärzten begonnen werden, die Erfahrung mit der Diagnose und Behandlung der IPF haben 	keine
Herzversagen	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch Kennzeichnung: <ul style="list-style-type: none"> • SmPC Abschnitt 4.4; Packungsbeilage Abschnitt 2 • Verordnung auf Verschreibung • Die Behandlung mit Ofev® sollte nur von Ärzten begonnen werden, die Erfahrung mit der Diagnose und Behandlung der IPF haben 	keine
QT-Zeit Verlängerung	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch Kennzeichnung: <ul style="list-style-type: none"> • SmPC Abschnitt 4.4; Packungsbeilage Abschnitt 2 • Verordnung auf Verschreibung • Die Behandlung mit Ofev® sollte nur von Ärzten begonnen werden, die Erfahrung mit der Diagnose und Behandlung der IPF haben 	keine
Fehlende Informationen		
Behandlung von Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung (Child Pugh B/C)	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch Kennzeichnung: <ul style="list-style-type: none"> • SmPC Abschnitt 4.2, 4.4, 4.8; Packungsbeilage Abschnitt 2 und 4 • Verordnung auf Verschreibung • Die Behandlung mit Ofev® sollte nur von Ärzten begonnen werden, die Erfahrung mit der Diagnose und Behandlung der IPF haben 	keine
Behandlung von Patienten mit dunkler Hautfarbe/Afro-	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch Kennzeichnung:	keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Amerikaner	<ul style="list-style-type: none"> • Verordnung auf Verschreibung • Die Behandlung mit Ofev® sollte nur von Ärzten begonnen werden, die Erfahrung mit der Diagnose und Behandlung der IPF haben 	
Behandlung von Patienten mit heilenden Wunden	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch Kennzeichnung: <ul style="list-style-type: none"> • SmPC Abschnitt 4.4; Packungsbeilage Abschnitt 2 • Verordnung auf Verschreibung • Die Behandlung mit Ofev® sollte nur von Ärzten begonnen werden, die Erfahrung mit der Diagnose und Behandlung der IPF haben 	keine
Behandlung von Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder Dialysepflichtigkeit	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch Kennzeichnung: <ul style="list-style-type: none"> • SmPC Abschnitt 4.2 • Verordnung auf Verschreibung • Die Behandlung mit Ofev® sollte nur von Ärzten begonnen werden, die Erfahrung mit der Diagnose und Behandlung der IPF haben 	keine
Behandlung von Patienten mit Vollantikoagulation	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch Kennzeichnung: <ul style="list-style-type: none"> • SmPC Abschnitt 4.4; Packungsbeilage Abschnitt 2 • Verordnung auf Verschreibung • Die Behandlung mit Ofev® sollte nur von Ärzten begonnen werden, die Erfahrung mit der Diagnose und Behandlung der IPF haben 	keine
Interaktion von Ofev® mit hormonellen Kontrazeptiva	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch Kennzeichnung: <ul style="list-style-type: none"> • SmPC Abschnitt 4.5, 4.6 • Verordnung auf Verschreibung • Die Behandlung mit Ofev® sollte nur von Ärzten begonnen werden, die Erfahrung mit der Diagnose und Behandlung der IPF haben 	keine
Behandlung von Frauen während der Stillzeit	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch Kennzeichnung: <ul style="list-style-type: none"> • SmPC Abschnitt 4.4; Packungsbeilage Abschnitt 2 • Verordnung auf Verschreibung • Die Behandlung mit Ofev® sollte nur von Ärzten begonnen werden, die Erfahrung mit der Diagnose und Behandlung der IPF haben 	keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Quelle: (European Medicines Agency, 2015; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2018b) DILI: Drug-induced liver injury (Arzneimittelinduzierte Leberschäden); IPF: Idiopathic Pulmonary Fibrosis (Idiopathische Lungenfibrose); SmPC: Summary of Product Characteristics (Fachinformation)		

Tabelle 3-20: Zusätzliche Pharmakovigilanz Aktivitäten - abgeschlossene Pharmakovigilanz-Studien

Studie/Aktivität Titel, Studiennummer	Studienziele	Sicherheitsanliegen	Report
1199.200 Nintedanib bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen	Evaluierung der Pharmakokinetik und Bewertung der Sicherheit von Nintedanib in Patienten mit Leberfunktionsstörungen	Informationen zur Sicherheit und Pharmakokinetik von Patienten mit Leberfunktionsstörungen	Archivierung des Reports: 30. Juni 2015
Studie 1199.229 open-label Arzneimittel Interaktionsstudie zur Bewertung der Pharmakokinetik von Nintedanib und Pirfenidon bei Patienten mit IPF	Evaluierung der Pharmakokinetik von Nintedanib und Pirfenidon bei Patienten mit IPF	Informationen zur gleichzeitigen Behandlung von Patienten mit IPF mit Pirfenidon und Nintedanib	Archivierung des Reports: 26. Oktober 2017
Quelle: (European Medicines Agency, 2015; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2018b) IPF: Idiopathic Pulmonary Fibrosis (Idiopathische Lungenfibrose)			

Der aktuelle Pharmakovigilanz-Plan für Ofev[®] sieht keine weiteren geplanten oder laufenden Studien vor (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2018b).

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

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

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Die Angaben für Abschnitt 3.4 wurden der Fachinformation, dem RMP sowie dem Committee for Medicinal Products for Human Use (Ausschuss für Humanarzneimittel) Assessment Report der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) zu Nintedanib (Ofev[®]) entnommen (European Medicines Agency, 2015; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2018b; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2018a).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 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. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2018a. Fachinformation Ofev, Stand Oktober 2018.
2. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG 2018b. EU-Risk-Management-Plan.
3. European Medicines Agency 2015. European Public Assessment Report - Ofev.