

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Nintedanib (Ofev[®])

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH und Co. KG

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 05.08.2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	7
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	7
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	10
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	11
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	11
2.4 Referenzliste für Modul 2	12

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Chemische Strukturformel von Nintedanib: (Z)-methyl 3-((4-(N-methyl-2-(4-methylpiperazin-1-yl)acetamido)phenylamino)(phenyl)methylen)-2-oxoindolin-6-carboxylat	7
Abbildung 2: Gemeinsamkeiten und Unterschiede von Fibrosemechanismen.....	8

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-HT	5-Hydroxytryptamine (Serotonin)
5-HT2	5-HT Rezeptor 2
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch
ATP	Adenosin-Triphosphat
ECM	Extrazelluläre Matrix
FGFR	Fibroblast Growth Factor Receptor (Fibroblasten-Wachstumsfaktorrezeptor)
Flt-3	Fms-like Tyrosine-Protein Kinase
FVC	Forced Vital Capacity (Forcierte Vitalkapazität)
IIP	Idiopathische interstitielle Pneumonie
ILC1	Group 1 innate Lymphoid Cell
ILD	Interstitial Lung Disease (Interstitielle Lungenerkrankung)
iNSIP	Idiopathische nicht-spezifische interstitielle Pneumonie
IPF	Idiopathic Pulmonary Fibrosis (Idiopathische Lungenfibrose)
Lck	Lymphocyte-Specific Tyrosine-Protein Kinase
Lyn	Tyrosine-Protein Kinase Lyn
NSCLC	Non-small cell lung cancer (Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)
PDGF	Platelet-derived Growth Factor
PDGFR	Platelet-derived Growth Factor Receptor
PF-ILD	Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease (Progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankung)
PZN	Pharmazentralnummer
Src	Proto-Oncogene Tyrosine-Protein Kinase Src
SSc	Systemische Sklerose
SSc-ILD	Systemic Sclerosis-associated Interstitial Lung Disease (Interstitielle Lungenerkrankung bei systemischer Sklerose)
TGF β	Transforming Growth Factor- β
TH2	Typ2-T-Helferzellen
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
VEGFR	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor (Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktorrezeptor)
WNT	Wingless Int-1

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

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

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

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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel**2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel**

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

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

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

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

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

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

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

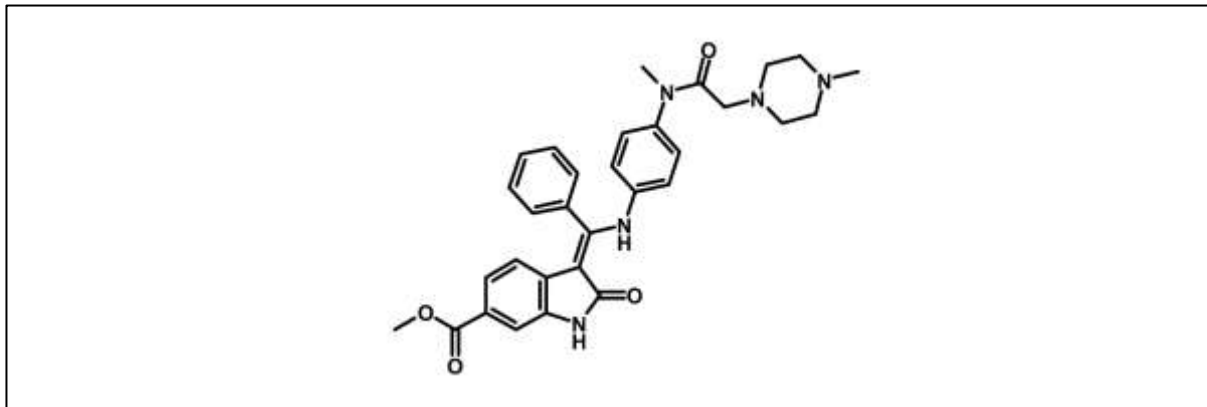
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

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

Bei der systemischen Sklerose assoziierten interstitiellen Lungenerkrankung (SSc-ILD) handelt es sich um eine interstitielle Lungenerkrankung (ILD). Sie stellt als Organmanifestation eine Komplikation der systemischen Sklerose (SSc) dar (Denton et al., 2018).

Wirkmechanismus von Nintedanib

Nintedanib (BIBF 1120) ist ein oral bioverfügbarer Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) mit einer 6-Methoxycarbonyl-substituierten Indolinon-Struktur (ein Indolin-Derivat) (Abbildung 1).



Quelle: (Hilberg et al., 2008)

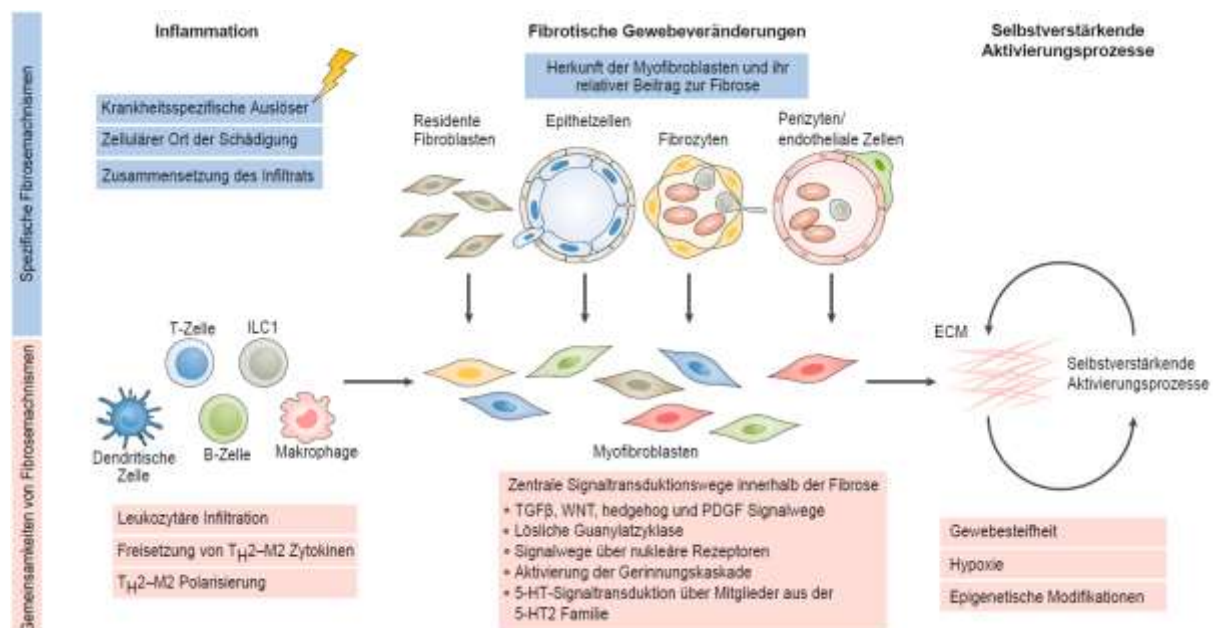
Abbildung 1: Chemische Strukturformel von Nintedanib: (Z)-methyl 3-((4-(N-methyl-2-(4-methylpiperazin-1-yl)acetamido)phenylamino)(phenyl)methylen)-2-oxoindolin-6-carboxylat

Die Substanz gehört zur Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen (ATC)-Klasse der Protein-kinase-Inhibitoren und bindet kompetitiv an die Adenosin-Triphosphat (ATP)-Bindungstasche der Kinasedomänen des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktorrezeptors (VEGFR) 1-3, Platelet-derived Growth Factor Receptor (PDGFR) α und β und Fibroblasten-Wachstumsfaktorrezeptors (FGFR) 1-3, wodurch deren Autophosphorylierung und die intrazelluläre Signalgebung gehemmt werden (Hilberg et al., 2008). Die Hemmung dieser Signaltransduktionswege beinhaltet u.a. ein antiangiogenes Potential, Nintedanib wurde daher initial in onkologischen Indikationen untersucht und ist in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit Adenokarzinom Histologie nach Erstlinien-Chemotherapie zugelassen. Zudem blockiert Nintedanib auch die intrazellulären Tyrosinkinasen Fms-like Tyrosine-Protein Kinase (Flt-3), Lymphocyte-Specific Tyrosine-Protein Kinase (Lck), Tyrosine-Protein Kinase Lyn (Lyn) und Proto-Oncogene Tyrosine-Protein Kinase Src (Src) (Hilberg et al., 2008).

Nintedanib im Kontext fibrosierender Erkrankungen

Der zusätzlich zur antiangiogenen Wirkung bestehende antifibrotische Effekt von Nintedanib wurde in mehreren präklinischen Ansätzen untersucht (Wollin et al., 2014). Hierbei zeigte sich, dass Nintedanib bei humanen Lungenfibroblasten von Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose (IPF) die Proliferation, Migration und Transformation zu Myofibroblasten hemmt (Hostettler et al., 2014).

Bei fibrotischen Erkrankungen liegen gemeinsame und spezifische fibrotische Mechanismen vor, die in die Initiierung und das Fortschreiten fibrotischer Erkrankungen einbezogen sind und die frühe Phase der Gewebsfibrose und die späteren Phasen des fibrotischen Gewebeumbaus vorantreiben. Krankheits- und lokalisationspezifische Auslöser fördern die Gewebsinfiltration mit Leukozyten und deren Aktivierung sowie die Polarisierung von T-Helfer 2 (TH2)-M2 Makrophagen, mit nachfolgender Sekretion von profibrotischen Zytokinen. Dieses profibrotische Milieu aktiviert Gewebsfibroblasten und induziert eine Transdifferenzierung verschiedener Zelltypen, einschließlich Epithelzellen, Perizyten, Endothelzellen sowie dem Knochenmark zugehörige Fibrozyten zu Myofibroblasten. Der fortschreitende Umbau des Gewebes induziert durch Gewebesteifheit oder Hypoxie sich selbst erhaltende Aktivierungsschleifen, die einen persistent aktivierten Phänotyp von Myofibroblasten bei fibrotischen Erkrankungen fördern (Abbildung 2) (Distler et al., 2019a).



Quelle: modifiziert nach (Distler et al., 2019a)

Abbildung 2: Gemeinsamkeiten und Unterschiede von Fibrosemechanismen

5-HT: 5-Hydroxytryptamine (Serotonin); 5-HT₂: 5-HT Rezeptor 2; ECM: Extrazelluläre Matrix; ILC1: Group 1 innate Lymphoid Cell; PDGF: Platelet-derived Growth Factor; TGFβ: Transforming Growth Factor-β; TH2: T-Helfer 2; WNT: Wingless Int-1

Auf Basis der positiven präklinischen Ergebnisse folgten klinische Phase II- und III-Studien mit Nintedanib bei Patienten mit IPF, in denen Nintedanib die Krankheitsprogression

verlangsamte. Dies wurde in erster Linie durch eine Reduktion des Verlustes an Lungenfunktion über die Zeit und eine Verringerung von akuten Exazerbationen durch Nintedanib gegenüber Placebo gezeigt (Richeldi et al., 2011; Richeldi et al., 2014). Basierend auf den Ergebnissen der Phase II-Studie TOMORROW sowie den Phase III-Studien INPULSIS 1 und INPULSIS 2 ist Nintedanib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit IPF zugelassen. Mit der randomisierten kontrollierten Phase IIIb-Studie 1199.187 liegt weitere Evidenz im Anwendungsgebiet der IPF vor.

Die interstitiellen Lungenerkrankungen (ILD) umfassen mehr als 200 Entitäten von Erkrankungen des Lungenparenchyms. Dazu zählen die idiopathischen interstitiellen Pneumonien (IIP), die Autoimmun-ILD, einschließlich der CTD-ILD (Connective Tissue Disease-ILD, darunter u.a. mit rheumatoider Arthritis assoziierte ILD [RA-ILD] oder mit systemischer Sklerose assoziierte ILD [SSc-ILD]), die chronische fibrosierende Hypersensitivitäts-Pneumonitis (CHP) sowie andere durch Umwelteinflüsse oder Exposition gegenüber Noxen hervorgerufene ILD (Mikolasch & Porter, 2014; Flaherty et al., 2017). Manche ILD weisen keine bekannte Ursache auf und werden idiopathisch genannt. Bei anderen ILD ist die Ursache bekannt. Hier können sie eine Komplikation sein, die sich bei vielen Krankheiten unterschiedlicher Ätiologie und unabhängig von der Grunderkrankung entwickeln kann. Ausgehend von der klinischen Evidenz im Anwendungsgebiet der IPF wurden Modelle zur Anwendung von Nintedanib als Therapie bei weiteren fibrosierenden (Lungen-)Erkrankungen entwickelt (Huang et al., 2015; Huang et al., 2017; Lee et al., 2017; Liu et al., 2017; Ozturk Akcora et al., 2017; Redente et al., 2018).

- Systemische Sklerose assoziierte interstitielle Lungenerkrankung (SSc-ILD)

Präklinisch konnte die antifibrotische Wirkung von Nintedanib in SSc-Modellen nachgewiesen werden. Nintedanib inhibierte effektiv die endogene und zytokin-induzierte Aktivierung von SSc-Fibroblasten und zeigte antifibrotische und anti-inflammatorische Wirksamkeit in verschiedenen Mausmodellen, auch bei bereits etablierter Fibrose (Huang et al., 2015; Huang et al., 2017).

Aus der Zusammenschau der präklinischen und klinischen Untersuchungsergebnisse zu fibrotischen Erkrankungen ergab sich daraus die Rationale zur Durchführung einer Phase III-Studie, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Nintedanib im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit SSc-ILD untersucht (SENSCIS) (Distler et al., 2017; Wollin et al., 2019).

- Andere chronische progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankungen (andere chronische PF-ILD)

Bei der chronischen PF-ILD handelt es sich um einen rasch fortschreitend fibrosierenden Phänotyp der ILD, der sich bei unterschiedlichen zugrundeliegenden Erkrankungen entwickeln kann. Der gemeinsame klinische Phänotyp und die Prognose der chronischen PF-ILD ließen die Option einer gemeinsamen Therapie möglich erscheinen (Flaherty et al., 2017). Daher wurde erwartet, dass Nintedanib auch bei Patienten mit anderen chronischen PF-ILD ähnliche Effekte wie bei Patienten mit IPF, welche den Archetyp der

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

chronischen PF-ILD darstellt, zeigt. Gestützt durch die präklinischen Ergebnisse und die klinischen Daten bei IPF wurde Nintedanib daher zur Behandlung von Patienten mit anderen chronischen PF-ILD im Vergleich zu Placebo in der Phase III-Studie INBUILD untersucht (Flaherty et al., 2017).

Zusammengefasst zeigen die Ergebnisse der Studien TOMORROW, INPULSIS 1, INPULSIS 2, 1199.187, INBUILD und SENSICIS, dass Nintedanib sowohl bei Patienten mit IPF und anderen chronischen PF-ILD als auch bei Patienten mit SSc-ILD zu einer Verlangsamung der Krankheitsprogression führt (Richeldi et al., 2014; Distler et al., 2019b; Flaherty et al., 2019).

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Ofev wird angewendet zur Behandlung einer interstitiellen Lungenerkrankung bei Erwachsenen mit systemischer Sklerose (SSc-ILD).	nein*	17.04.2020	A
<p>a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>* Bei der SSc-ILD handelt es sich um eine seltene Erkrankung. Aufgrund der gemeinsamen Marktzulassung musste die Orphan-Drug-Designation für Ofev[®] mit Erhalt der Zulassung von Nintedanib für das weitere neue Anwendungsgebiet der chronischen PF-ILD von BI für die Indikationen IPF und SSc-ILD bei der EMA aus formalen Gründen abgemeldet werden.</p> <p>BI: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG; EMA: Europäischen Arzneimittel-Agentur; PF-ILD: progredient fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankung; SSc-ILD: interstitielle Lungenerkrankung bei systemischer Sklerose</p>			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben wurden der Fachinformation von Nintedanib (Ofev[®]) entnommen (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Ofev wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung der idiopathischen Lungenfibrose (IPF).	15.01.2015
Ofev wird außerdem angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung anderer chronischer progredient fibrosierender interstitieller Lungenerkrankungen (ILDs) (siehe Abschnitt 5.1).	13.07.2020

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Die Angaben wurden der Fachinformation von Nintedanib (Ofev[®]) entnommen (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020).

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

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

Die Angaben zum Wirkmechanismus von Nintedanib wurden der aktuellen Fachinformation sowie der Sekundärliteratur entnommen (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020).

2.4 Referenzliste für Modul 2

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

1. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2020. Fachinformation Ofev®.
2. Denton, C. P., Wells, A. U. & Coghlan, J. G. 2018. Major lung complications of systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol*, 14(9), 511-27.
3. Distler, J. H. W., Gyorfi, A. H., Ramanujam, M., Whitfield, M. L., Konigshoff, M. & Lafyatis, R. 2019a. Shared and distinct mechanisms of fibrosis. *Nat Rev Rheumatol*, 15(12), 705-30.
4. Distler, O., Brown, K. K., Distler, J. H. W., Assassi, S., Maher, T. M., Cottin, V., et al 2017. Design of a randomised, placebo-controlled clinical trial of nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease (SENSCIS). *Clin Exp Rheumatol*, 35 Suppl 106(4), 75-81.
5. Distler, O., Highland, K. B., Gahlemann, M., Azuma, A., Fischer, A., Mayes, M. D., et al 2019b. Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med*, 380(26), 2518-28.
6. Flaherty, K. R., Brown, K. K., Wells, A. U., Clerisme-Beaty, E., Collard, H. R., Cottin, V., et al 2017. Design of the PF-ILD trial: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial of nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung disease. *BMJ Open Respir Res*, 4(1), e000212.
7. Flaherty, K. R., Wells, A. U., Cottin, V., Devaraj, A., Walsh, S. L. F., Inoue, Y., et al 2019. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *N Engl J Med*, 381(18), 1718-27.
8. Hilberg, F., Roth, G. J., Krssak, M., Kautschitsch, S., Sommergruber, W., Tontsch-Grunt, U., et al 2008. BIBF 1120: triple angiokinase inhibitor with sustained receptor blockade and good antitumor efficacy. *Cancer Res*, 68(12), 4774-82.
9. Hostettler, K. E., Zhong, J., Papakonstantinou, E., Karakiulakis, G., Tamm, M., Seidel, P., et al 2014. Anti-fibrotic effects of nintedanib in lung fibroblasts derived from patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res*, 15, 157.
10. Huang, J., Beyer, C., Palumbo-Zerr, K., Zhang, Y., Ramming, A., Distler, A., et al 2015. Nintedanib inhibits fibroblast activation and ameliorates fibrosis in preclinical models of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*, 75(5), 883-90.
11. Huang, J., Maier, C., Zhang, Y., Soare, A., Dees, C., Beyer, C., et al 2017. Nintedanib inhibits macrophage activation and ameliorates vascular and fibrotic manifestations in the Fra2 mouse model of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*, 76(11), 1941-8.
12. Lee, H. Y., Hur, J., Kim, I. K., Kang, J. Y., Yoon, H. K., Lee, S. Y., et al 2017. Effect of nintedanib on airway inflammation and remodeling in a murine chronic asthma model. *Exp Lung Res*, 43(4-5), 187-96.
13. Liu, F., Wang, L., Qi, H., Wang, J., Wang, Y., Jiang, W., et al 2017. Nintedanib, a triple tyrosine kinase inhibitor, attenuates renal fibrosis in chronic kidney disease. *Clin Sci (Lond)*, 131(16), 2125-43.
14. Mikolasch, T. A. & Porter, J. C. 2014. Transbronchial cryobiopsy in the diagnosis of interstitial lung disease: a cool new approach. *Respirology*, 19(5), 623-4.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

15. Ozturk Akcora, B., Storm, G., Prakash, J. & Bansal, R. 2017. Tyrosine kinase inhibitor BIBF1120 ameliorates inflammation, angiogenesis and fibrosis in CCl4-induced liver fibrogenesis mouse model. *Sci Rep*, 7, 44545.
16. Redente, E. F., Aguilar, M. A., Black, B. P., Edelman, B. L., Bahadur, A. N., Humphries, S. M., et al 2018. Nintedanib reduces pulmonary fibrosis in a model of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 314(6), L998-L1009.
17. Richeldi, L., Costabel, U., Selman, M., Kim, D. S., Hansell, D. M., Nicholson, A. G., et al 2011. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*, 365(12), 1079-87.
18. 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.
19. Wollin, L., Maillet, I., Quesniaux, V., Holweg, A. & Ryffel, B. 2014. Antifibrotic and anti-inflammatory activity of the tyrosine kinase inhibitor nintedanib in experimental models of lung fibrosis. *J Pharmacol Exp Ther*, 349(2), 209-20.
20. Wollin, L., Distler, J. H. W., Denton, C. P. & Gahlemann, M. 2019. Rationale for the evaluation of nintedanib as a treatment for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *J Scleroderma Relat Disord*.