

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Nintedanib (Ofev®)

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Modul 3 A

*Interstitielle Lungenerkrankung bei Erwachsenen mit
systemischer Sklerose*

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

Stand: 05.08.2020

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|---|----------|
| Tabellenverzeichnis | 2 |
| Abbildungsverzeichnis | 4 |
| Abkürzungsverzeichnis | 5 |
| 3 Modul 3 – allgemeine Informationen | 9 |
| 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie | 10 |
| 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie | 10 |
| 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 11 |
| 3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 | 12 |
| 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 | 12 |
| 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen | 14 |
| 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation..... | 14 |
| 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung | 24 |
| 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..... | 49 |
| 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 | 50 |
| 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2..... | 55 |
| 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung | 65 |
| 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer..... | 65 |
| 3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie | 67 |
| 3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie | 69 |
| 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen | 70 |
| 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten | 73 |
| 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen..... | 74 |
| 3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 | 77 |
| 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3..... | 78 |
| 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung | 79 |
| 3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation | 79 |
| 3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen..... | 90 |
| 3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels..... | 90 |
| 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan | 90 |
| 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung | 96 |
| 3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 | 96 |
| 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4..... | 97 |
| 3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V | 98 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Tabelle 3-1: DIE ACR/EULAR Kriterien zur Klassifikation für systemische Sklerose | 16 |
| Tabelle 3-2: Ein- und Ausschlusskriterien der Literaturrecherche zur Epidemiologie..... | 29 |
| Tabelle 3-3: Prävalenz der SSc | 30 |
| Tabelle 3-4: Häufigkeit einer interstitiellen Lungenerkrankung bei SSc-Patienten | 34 |
| Tabelle 3-5: Inzidenz der SSc | 42 |
| Tabelle 3-6: Geschlechtsspezifische Prävalenz und Inzidenz der systemischen Sklerose..... | 43 |
| Tabelle 3-7: Erwartete Prävalenz und Inzidenz der SSc-ILD in den nächsten fünf Jahren | 45 |
| Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation | 46 |
| Tabelle 3-9: Schätzung der Prävalenz der SSc-ILD in Deutschland | 48 |
| Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)..... | 50 |
| Tabelle 3-11: Datenquellen der Recherche | 51 |
| Tabelle 3-12: Suchtermini zur Recherche in der MEDLINE-Datenbank | 52 |
| Tabelle 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 66 |
| Tabelle 3-14: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 67 |
| Tabelle 3-15: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 68 |
| Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 69 |
| Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 71 |
| Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit | 72 |
| Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) | 73 |
| Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)..... | 74 |
| Tabelle 3-21: Zusammenfassung der UAW nach Häufigkeitskategorie..... | 87 |
| Tabelle 3-22: Diarrhoe in den klinischen Studien über 52 Wochen | 88 |
| Tabelle 3-23: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung (Risk-Management-Plan) | 91 |
| Tabelle 3-24: Pharmakovigilanz-Plan: Erforderliche zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten | 96 |

Tabelle 3-25: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind 98

Abbildungsverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| Abbildung 1: Pathogenese der Lungenfibrose bei Systemischer Sklerose | 15 |
| Abbildung 2: Diffus-kutane Systemische Sklerose..... | 17 |
| Abbildung 3: Raynaud-Syndrom der Finger..... | 18 |
| Abbildung 4: Einteilung der ILD modifiziert nach Ryerson et al. (Ryerson & Collard, 2013)..... | 19 |
| Abbildung 5: Muster einer NSIP in einer Computertomographie -Untersuchung des Thorax bei einer Patientin mit systemischer Sklerose. Neben dem subpleuralen retikulären Muster zeigen sich auch Zeichen einer sogenannten Milchglatrübung..... | 20 |
| Abbildung 6: Algorithmus für Diagnose und Verlaufskontrolle der SSc-ILD nach Cappelli et al..... | 21 |
| Abbildung 7: Entwicklung der Inzidenz der SSc in den Jahren 1994 bis 2013 | 45 |
| Abbildung 8: Flow-Charts zur Suche nach Publikationen zur Prävalenz der SSc und SSc-ILD..... | 55 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| 5 HT | 5-Hydroxytryptamin (Serotonin) |
| 5-HT2 | 5-Hydroxytryptamin (Serotonin) Rezeptor 2 |
| 6 MWT | 6-Minute-Walk-Test (6-Minuten-Gehtest) |
| ACR | American College of Rheumatology |
| AEC | Alveolarepithelzellen |
| ALAT | Latin American Thoracic Association |
| ALT | Alanin-Aminotransferase |
| AP | Alkalische Phosphatase |
| ARA | Australian Rheumatology Association |
| AST | Aspartat-Aminotransferase |
| ATC | Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch |
| ATS | American Thoracic Society |
| AUC | Area Under the Curve (Fläche unter der Kurve) |
| AVP | Apothekenverkaufspreis |
| BAL | Bronchoalveoläre Lavage |
| BI | Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG |
| BSC | Best Supportive Care |
| CD20 | Cluster of differentiation 20 |
| COPD | Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Chronisch obstruktive Lungenerkrankung) |
| CPRD | Clinical Practice Research Datalink |
| CT | Computertomografie |
| CTD | Connective Tissue Disease (Kollagenose) |
| CTR | Clinical Study Report (klinischer Studienbericht) |
| CYC | Cyclophosphamid |
| CYP | Cytochrom-P |
| dcSSc | Diffus-kutane systemische Sklerose |
| DDD | Defined Daily Dose (Definierte Tagesdosis) |
| DGP | Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. |
| DILI | Drug-induced Liver Injury (Arzneimittelinduzierte Leberschäden) |

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| DIMDI | Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information |
| DL _{CO} | Diffusing Capacity of the Lung for Carbon Monoxide (Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität) |
| DNSS | Deutsches Netzwerk für Systemische Sklerodermie |
| DPLD | Diffuse Parenchymal Lung Disease (Diffuse parenchymale Lungenerkrankung) |
| EBM | Einheitlicher Bewertungsmaßstab |
| ECM | Extracellular Matrix (Extrazelluläre Matrix) |
| EKG | Elektrokardiogramm |
| EMA | European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur) |
| EMT | Epithelial-mesenchymale Transition |
| EPAR | European Public Assessment Report |
| ERS | European Respiratory Society |
| EU | Europäische Union |
| EULAR | European League Against Rheumatism |
| EUSTAR | European Scleroderma Trials and Research |
| FEV ₁ | Forced Expiratory Volume in one Second (Forcierte expiratorische Einsekunden-Kapazität) |
| FVC | Forced Vital Capacity (Forcierte Vitalkapazität) |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GBE-BUND | Gesundheitsberichterstattung des Bundes |
| 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 |
| ILC1 | Group 1 Innate Lymphoid Cell |

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| 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 |
| lcSSc | Limitiert-kutane systemische Sklerose |
| LFT | Lungenpunktionstest |
| MDD | Multidisziplinäre Diskussion |
| MESH | Medical Subject Heading |
| Mio. | Million |
| MMF | Mycophenolat Mofetil/Mycophenolsäure als Natriumsalz |
| MRHD | Maximal empfohlene Humandosis |
| MTX | Methotrexat |
| NAC | N-Acetylcystein |
| NHS | National Health Service |
| NICE | National Institute for Health and Care Excellence |
| NIHR | National Institute for Health Research |
| NOSVAR | Norwegian systemic connective tissue disease and vascular registry |
| NSAR | Nichtsteroidale Antirheumatika |
| OPS | Operationen- und Prozedurenschlüssel |
| PDGF | Platelet-derived Growth Factor |
| PF-ILD | Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease (Prozedient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankung) |
| P-gp | P-Glykoprotein |
| PK | Pharmakokinetik |
| PZN | Pharmazentralnummer |
| QTc | Corrected QT (Frequenzkorrigierte QT-Zeit) |
| RCT | Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie) |
| RESCLE | Registro Español de pacientes con Esclerodermia |
| RKI | Robert Koch-Institut |
| RMP | Risk Management Plan |

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| SmPC | Summary of Product Characteristics (Fachinformation) |
| SOC | System Organ Class (Systemorganklassen) |
| SSc | Systemic Sclerosis (Systemische Sklerose) |
| SSc-ILD | Systemic Sclerosis-associated Interstitial Lung Disease (Interstitielle Lungenerkrankung bei systemischer Sklerose) |
| TGF- β | Transforming Growth Factor Beta |
| TKI | Tyrosinkinase-Inhibitor |
| UAW | Unerwünschte Arzneimittelwirkung |
| UIP | Usual Interstitial Pneumonia |
| UK | United Kingdom (Vereinigtes Königreich) |
| 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 des Gemeinsamen Bundesausschusses |
| WHO | World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation) |
| ZI | Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland |
| zVT | zweckmäßige Vergleichstherapie |

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die 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. 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.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Nintedanib (Ofev[®]) wird angewendet zur Behandlung einer interstitiellen Lungenerkrankung bei Erwachsenen mit systemischer Sklerose (SSc-ILD).

Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird von folgender zweckmäßiger Vergleichstherapie (zVT) ausgegangen:

- Best Supportive Care (BSC)

Als Best Supportive Care 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. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Für das konkret vorliegende Anwendungsgebiet, der SSc-ILD, wurde von Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (BI) keine Beratung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) angefordert.

Im Bereich der interstitiellen Lungenerkrankungen wurden für die Anwendungsgebiete der idiopathischen Lungenfibrose (IPF) sowie anderer chronischer progredient fibrosierender interstitieller Lungenerkrankungen (andere chronische PF-ILD) G-BA-Beratungen unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt. Die Beratungsgespräche fanden am 13.08.2014 (IPF) bzw. am 29.06.2016 (andere chronische PF-ILD) statt.

Für die Nutzenbewertung von Nintedanib als eine antifibrotische Behandlungsoption für Patienten mit progredient verlaufenden Formen interstitieller Lungenerkrankungen hat der G-BA folgende zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:

- Pirfenidon (nur für Patienten mit leichter bis mittelschwerer idiopathischer pulmonaler Fibrose entsprechend der Zulassung)

oder

- Best Supportive Care

Als Best-Supportive-Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014; Gemeinsamer Bundesausschuss, 2016).

Da die in Bezug auf die Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet der SSc-ILD vergleichbare Voraussetzungen vorliegen, wird von der Übertragbarkeit der vom G-BA für progredient verlaufenden Formen interstitieller

Lungenerkrankungen bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie auf das vorliegende Anwendungsgebiet ausgegangen.

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 ist in der für die Nutzenbewertung herangezogenen Studie SENSICIS erfüllt (siehe 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 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Für das konkret vorliegende Anwendungsgebiet SSc-LD hat kein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattgefunden. Aus den im vorherigen Abschnitt erläuterten Gründen geht BI von der Übertragbarkeit der für die Anwendungsgebiete der IPF und der anderen chronischen PF-ILD vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapien auf das vorliegende Anwendungsgebiet SSc-ILD aus.

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; (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014)), sowie die Niederschrift zum Beratungsgespräch mit dem G-BA vom 29.06.2016 (Beratungsanforderung 2016-B-049, Niederschrift vom 24.08.2016; (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2016)).

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.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2016. Beratungsanforderung 2016-B-049, Niederschrift vom 24.08.

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

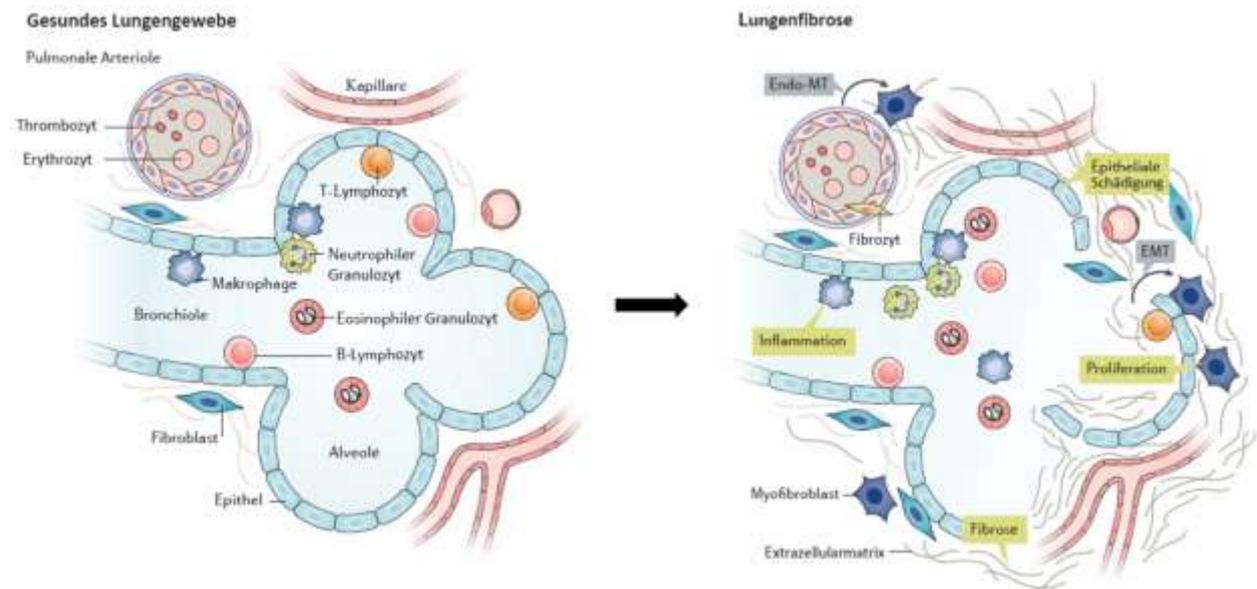
Ätiologie und Pathogenese

Die systemische Sklerose (SSc) ist eine seltene, chronisch verlaufende Autoimmunerkrankung, die in ihrer genauen Ätiologie und Pathogenese nicht vollständig aufgeklärt ist. Sie ist durch eine Vaskulopathie und sklerotische Hautveränderungen charakterisiert, in deren Verlauf häufig multiple innere Organe mitbeteiligt sind und dabei fibrotisch verändert werden.

Die Ätiologie der SSc sowie der Organbeteiligungen bei SSc ist aufgrund der Seltenheit der Erkrankung schwer zu erforschen. Möglicherweise führt ein Zusammenspiel verschiedener, eher seltener kausaler Faktoren zum Entstehen der Erkrankung. Diskutiert werden genetische Prädisposition und epigenetische Faktoren, die wie bei anderen Autoimmunerkrankungen die Anfälligkeit für die Erkrankung bedingen. In Folge des Kontaktes mit einem Umweltfaktor beginnt dann möglicherweise der pathophysiologische Prozess (Fett, 2013). Die Exposition gegenüber bestimmten organischen Chemikalien und Pestiziden wurde in mehreren Einzelfallberichten mit SSc in Verbindung gebracht. Nach Chemotherapeutika-Gabe und Radiotherapie wurden ebenfalls Einzelfälle von SSc beschrieben (Denton & Khanna, 2017).

Auch die exakte Pathogenese der SSc ist nicht vollständig geklärt. Die Entstehung der Erkrankung wird in drei wesentlichen Schritten beschrieben: zunächst Vaskulopathien kleiner Gefäße, nachfolgend Aktivierung des Immunsystems mit Bildung von Autoantikörpern und letztlich Dysfunktion von Fibroblasten, die in überschüssiger Ablagerung von extrazellulären Matrixproteinen und Vernarbung von Gewebe mündet (Cappelli et al., 2015). Dieser Prozess ist begleitet von lokaler Entzündung und Gefäßumbau (Nicolosi et al., 2016). Auf zellulärer Ebene spielen durch verschiedene Zytokine (u. a. vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor [VEGF], Platelet-Derived Growth Factor [PDGF], Transforming Growth Factor Beta [TGF-β]) aktivierte Signaltransduktionskaskaden eine wichtige Rolle (Cappelli et al., 2015; Singh et al., 2019).

Die Aktivierung, Proliferation und Migration von Fibroblasten und deren Transformation in Myofibroblasten sind die entscheidenden Schritte, die zur charakteristischen überschüssigen Ablagerung von extrazellulären Matrixproteinen führen.



Quelle: Modifiziert nach (Distler et al., 2019)

Abbildung 1: Pathogenese der Lungenfibrose bei Systemischer Sklerose

Multiple Zelltypen und Mediatoren sind wahrscheinlich an der Pathogenese der Lungenfibrose beteiligt. Im Rahmen dieser Entwicklung kommt es durch eine Verletzung im Lungenepithel oder durch entzündliche Prozesse zu einer Gewebeschädigung, die zu lokalen Veränderungen im Lung parenchym mit dauerhafter Anwesenheit von Myofibroblasten führt. Die Akkumulation von übermäßiger Extrazellulärmatrix und fehlende Reparatur- und Regenerationsmechanismen haben eine Zerstörung der Lungenstruktur zur Folge und zeigen sich häufig als morphologisches Muster einer nicht-spezifischen interstitiellen Pneumonie (NSIP). EMT: epithelial-mesenchymale Transition; Endo-MT: endothelial-mesenchymale Transition (Denton, 2018).

Diagnose und klinische Beschreibung

Die Diagnose der SSc erfolgt nach den 2013 durch die American College of Rheumatology (ACR)/European League Against Rheumatism (EULAR) zusammengefassten Klassifikationskriterien (van den Hoogen et al., 2013). Diese basieren auf einem Punktesystem, das acht SSc-typische Charakteristika abdeckt (siehe Tabelle 3-1) und bei Addition der Punkte mit einem Resultat von ≥ 9 Punkten die Diagnose der SSc erlaubt. Die exakte Definition der einzelnen Charakteristika wird in der oben genannten Empfehlung der europäischen und amerikanischen rheumatologischen Gesellschaften beschrieben. Dieses Verfahren der SSc-Diagnosestellung weist eine Sensitivität von 91% und Spezifität von 92% auf (van den Hoogen et al., 2013).

Tabelle 3-1: DIE ACR/EULAR Kriterien zur Klassifikation für systemische Sklerose

| Kriterien | Unterkriterien | Punkte |
|---|--|--------|
| Hautverdickung an den Fingern an beiden Händen, Befall über die Region proximal der Fingergrundgelenke hinaus (<i>ausreichendes Kriterium</i>) | | 9 |
| Hautverdickung der Finger (<i>nur der höchste Wert zählt</i>) | Geschwollene Finger Sklerodaktylie der Finger (distal der Fingergrundgelenke, aber proximal der proximalen interphalangealen Gelenke) | 2 4 |
| Läsionen an den Fingerspitzen (<i>nur der höchste Wert zählt</i>) | Ulzera an den Fingerspitzen Grübchenförmige Narben an den Fingerspitzen | 2 3 |
| Teleangiektasien | - | 2 |
| Abnormale Kapillaren der Nagelfalz | - | 2 |
| Lungenbeteiligung (<i>Maximale Punktzahl ist 2</i>) | Pulmonale Hypertonie und/oder ILD | 2 |
| Raynaud-Syndrom | - | 3 |
| SSc-assoziierte Antikörper (<i>Maximale Punktzahl ist 3</i>) | Anti-Zentromer Anti-Topoisomerase I Anti-RNA-Polymerase III | 3 |

ILD: Interstitial Lung Disease (interstitielle Lungenerkrankung); RNA: Ribonukleinsäure; SSc: Systemic Sclerosis (systemische Sklerose)

Übersetzt und modifiziert nach (van den Hoogen et al., 2013)

Frauen sind etwa 3- bis 4-mal häufiger betroffen als Männer und die Erkrankung tritt typischerweise im Alter zwischen 25 und 55 Jahren auf (Mayes, 2003; Mayes et al., 2003; Steen & Medsger, 2007). Häufig ist das Raynaud-Syndrom als vaskuläre Komponente das erste auftretende und deutlich sichtbare Phänomen einer (evtl. noch unerkannten) SSc und geht in der Regel kutanen und/oder inneren Organbeteiligungen voraus (Hunzelmann, 2013).

Die klinische Ausprägung der einzelnen Krankheitscharakteristika wie Sklerose, Vaskulopathie und innerem Organbefall der SSc können je nach Verlaufsform und Krankheitsdauer variieren und führen zu einer Aufteilung in vier Subentitäten: diffus-kutane SSc (dcSSc), limitiert-kutane SSc (lcSSc), sine Skleroderma-SSc (sehr selten und in der Regel ohne Hautverdickung) und das SSc-Überlappungssyndrom (seltene Mischform der drei vorherigen Subgruppen) (Denton & Khanna, 2017). Die Hauptformen der SSc werden durch die dcSSc und die lcSSc gebildet, die u. a. durch folgende klinische Merkmale in ihrer Erscheinung beschrieben werden (Hunzelmann N., 2017):

Diffus-kutane SSc

- Distal und proximal der Ellenbogen und Kniegelenke an Gliedmaßen und Körperstamm lokalisierter Beginn der Sklerosierung der Haut, die sich jedoch auf den ganzen Körper ausbreiten kann; eher rasches Fortschreiten des Ausmaßes der Hautbeteiligung mit Hautatrophie und -ulzerationen, muskuloskelettale Beeinträchtigungen mit Einschränkung der Beweglichkeit sowie reduzierte Elastizität der Haut (dadurch z. B. Atembeschwerden aufgrund Steifigkeit des Brustkorbs).
- Eher seit kurzem bestehende Raynaud-Symptomatik (Vasospasmus peripherer Blutgefäße, insbesondere der Finger, die zu Durchblutungsstörungen der Akren führt).
- Häufig diffuser Organbefall, wie interstitielle Lungenerkrankung, erhöhtes Risiko renaler und kardialer Komplikationen (renal: arterielle Hypertonie, Niereninsuffizienz und Niereninfarkt; kardial: Myokardfibrose und -insuffizienz, Myokarditis, schwerwiegende kardiale Arrhythmien), pulmonale Hypertonie als Folge der vaskulären Manifestation der generalisierten Vaskulopathie sowie konsekutiv aufgrund der ILD, gastrointestinale Beteiligung (u.a. gastroösophagealer Reflux, Motilitätsstörungen, Pseudoobstruktion).



Quelle: (Denton & Khanna, 2017)

Abbildung 2: Diffus-kutane Systemische Sklerose

Typisches Abblässen der indurierten, verdickten und haarlosen Hautpartien an den Extremitäten bei einem Patienten im frühen Stadium einer dcSSc mit positivem Nachweis von anti-RNA Polymerase-Antikörpern.



Quelle: (Knoop et al., 2009)

Abbildung 3: Raynaud-Syndrom der Finger

Limitiert-kutane SSc:

- Distal der Ellenbogen und Kniegelenken lokalisierte Sklerosierung der Haut, teils mit Gesichts-/Nackenbeteiligung, der Rumpf bleibt ausgespart; mildere Verlaufsform der Hautsymptomatik möglich.
- Bereits seit längerem bestehende Raynaud-Symptomatik.
- Eher seltener und im späteren Krankheitsverlauf auftretende weitere (Organ-) Komplikationen möglich

Lungenfibrose bei SSc

Die SSc-ILD gehört der übergeordneten Krankheitsfamilie der interstitiellen Lungenerkrankungen an (siehe Abbildung 4) (Ryerson & Collard, 2013).

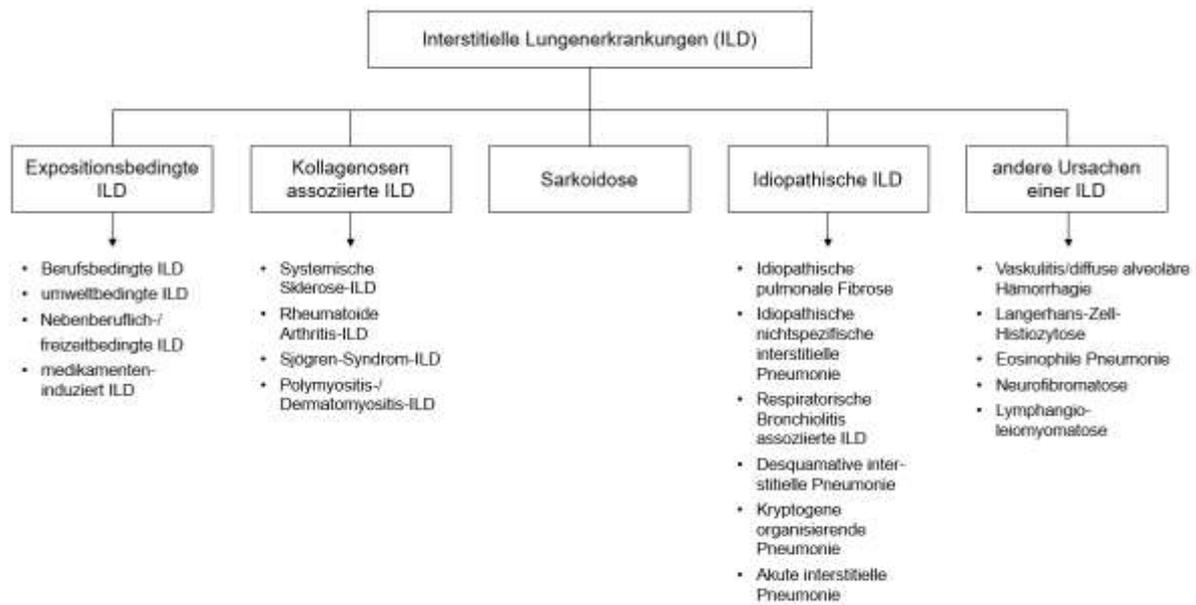
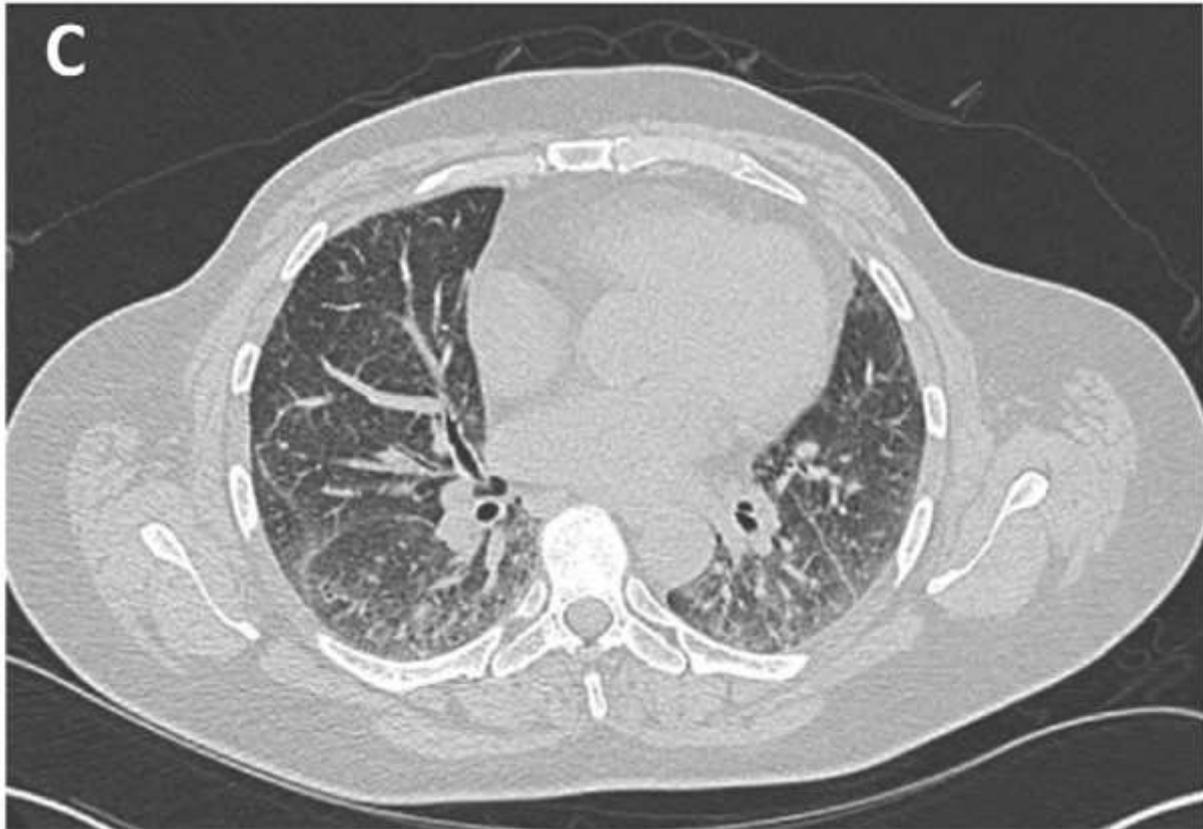


Abbildung 4: Einteilung der ILD modifiziert nach Ryerson et al. (Ryerson & Collard, 2013)

Ausschlaggebend für die Diagnose der SSc-ILD sind zumeist bildgebende Verfahren der Lunge wie z. B. eine hochauflösende computertomografische Untersuchung der Lunge (HRCT), jedoch auch Untersuchungsverfahren der Lungenfunktion und die klinische Beschwerdesymptomatik der Patienten. Beim HRCT wird das Ausmaß der interstitiellen Veränderungen in der Lunge sichtbar, die durch charakteristische Muster gekennzeichnet sind. Die häufigsten radiomorphologischen Muster bei SSc-ILD sind das nonspecific interstitial pneumonia (NSIP)-Muster und, weniger häufig, das usual interstitial pneumonia (UIP)-Muster. Bei Patienten, bei denen das HRCT keinen eindeutigen Befund liefert, sollte die forcierte Vitalkapazität (FVC) (<70% des Sollwertes) zur Diagnosestellung herangezogen werden (Xanthouli et al., 2018). Aufgrund der fibrotischen Veränderung der Lunge entsteht eine restriktive Ventilationsstörung mit verminderter FVC und verminderter totaler Lungenkapazität (TLC). Sowohl durch die Fibrose, die eine Veränderung der Ventilation und Diffusion bedingt, als auch aufgrund der durch die vaskuläre Beteiligung veränderte Lungenperfusion kann zudem eine reduzierte Gasaustauschfunktion der Lunge auftreten (Knoop et al., 2009). In der körperlichen Untersuchung imponiert auskultatorisch ein fibrosetypisches endinspiratorisches Entfaltungsknistern.



Quelle: (Suliman et al., 2017)

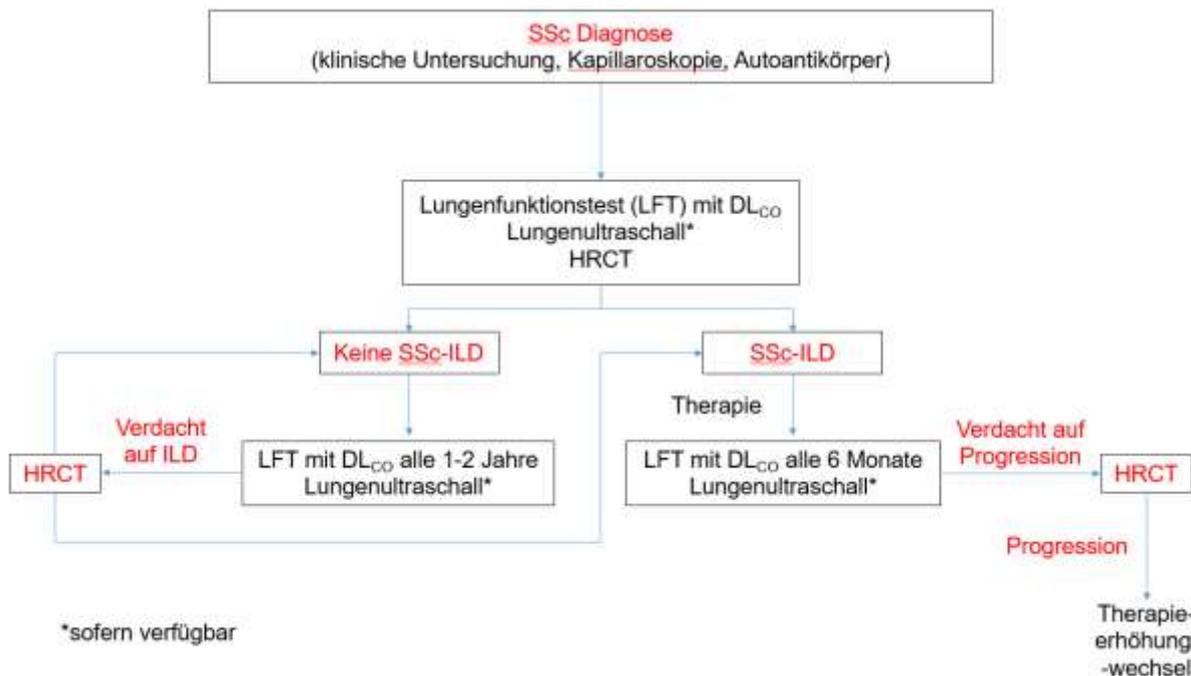
Abbildung 5: Muster einer NSIP in einer Computertomographie -Untersuchung des Thorax bei einer Patientin mit systemischer Sklerose. Neben dem subpleuralen retikulären Muster zeigen sich auch Zeichen einer sogenannten Milchglasstrübung.

Häufig erfolgt zuerst die Diagnose der SSc durch eine rheumatologische Abklärung der Patienten aufgrund der typischen äußerlich sichtbaren Hautveränderungen und Symptome. Die ILD wird dann sekundär im Rahmen von weiteren Screening-Untersuchungen und/oder bestehender pulmonaler Symptomatik diagnostiziert (in ca. 70% der Fälle). Bei ca. 20% der Patienten verhält es sich umgekehrt und es erfolgt primär die Diagnose einer ILD und erst bei weiterer Abklärung oder im weiteren Verlauf die Diagnosestellung einer SSc, sodass in der Zusammenschau der Befunde eine SSc-ILD festgestellt werden kann (Xanthouli et al., 2018).

Die Lungenbeteiligung ist eine der häufigsten Organmanifestationen und -komplifikationen der SSc, die sowohl durch inflammatorische und fibrotische Veränderung des Lungengewebes als auch durch eine daraus resultierende, teilweise eigenständig als vaskuläre Manifestation auftretende, pulmonale Hypertonie charakterisiert wird. Interstitielle Veränderungen der Lunge finden sich bei ca. 80% der Patienten mit SSc (Denton & Khanna, 2017). Bei insgesamt etwa 35% der Patienten mit SSc tritt eine klinisch manifeste interstitielle Lungenerkrankung (ILD) auf, wobei sich hier Unterschiede in der Verteilung hinsichtlich des SSc-Subtyps ergeben: so

liegt der Anteil innerhalb der SSc-ILD-Patienten mit lcSSc bei ca. 35% und der Anteil der Patienten mit dcSSc bei etwa 53% (Walker et al., 2007; Bergamasco et al., 2019).

Grundsätzlich ist ein Algorithmus zur Überwachung von Patienten mit SSc bzw. SSc-ILD sinnvoll, um einen Progress der Erkrankung rechtzeitig zu diagnostizieren und zu behandeln (siehe Abbildung 6) (Cappelli et al., 2015).



Quelle: modifiziert nach (Cappelli et al., 2015)

Abbildung 6: Algorithmus für Diagnose und Verlaufskontrolle der SSc-ILD nach Cappelli et al.

DL_{CO}: Diffusing Capacity of the Lung for Carbon Monoxide (Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität); HRCT: High Resolution Computed Tomography (Hochauflösende Computer-Tomografie); ILD: Interstitial Lung Disease (Interstitielle Lungenerkrankung); LFT: Lungenfunktionstest; SSc: Systemic Sclerosis (Systemische Sklerose); SSc-ILD: Systemic Sclerosis associated interstitial Lung Disease (interstitielle Lungenerkrankung bei systemischer Sklerose)

Symptome

Die Symptome von Patienten mit einer SSc sind heterogen und werden durch verschiedene Umstände bestimmt (Hunzelmann, 2013). Das äußerlich sichtbare klinische Erscheinungsbild der SSc prägt neben den Organmanifestationen und -komplikationen die Symptomatik der Erkrankung. Je nach Ausprägungen der Organbeteiligung (kutan, vaskulär, pulmonal, renal, kardial, gastrointestinal) wird der Symptomkomplex verändert und damit die gesamte Symptomlast der Patienten bestimmt (Hunzelmann, 2013; Denton & Khanna, 2017; Peytrignet et al., 2018; Xanthouli et al., 2018; Bragazzi et al., 2019; Riemekasten, 2019; Singh et al., 2019).

Dieser reicht vom Verlust der Funktionalität der Hände aufgrund von Bewegungseinschränkung durch Beugekontrakturen, Schwellungen der Finger und Schmerzen über Juckreiz, offene Wunden, Muskelschwäche, Dysphagie, abdominelle Symptome, Inkontinenz, Belastungsdyspnoe, starke Fatigue-Symptomatik und Schlafstörungen bis hin zu Symptomen durch multiple Funktionseinschränkungen innerer Organe, wie z. B. der dialysepflichtigen Niereninsuffizienz. Neben den Symptomen, die oft auch zu sichtbaren stigmatisierenden Veränderungen der Physiognomie und Mimik des Gesichts führen, tragen die mit der Diagnose und Prognose der Erkrankungen verbundenen Gefühle der Hilflosigkeit, Überforderung, Traurigkeit und Todesangst zu Angst und Depressionen bei.

Patienten mit SSc-ILD sind hinsichtlich ihrer Lungenbeteiligung initial teilweise asymptomatisch. Im Verlauf der Erkrankung entwickeln die Patienten zunehmend typische Symptome der Lungenbeteiligung, wie Husten, Schmerzen beim Husten, Reizhusten, Belastungs- und/oder Ruhedyspnoe sowie Müdigkeit durch Hypoxie (Xanthouli et al., 2018). Die Symptome stellen für viele Patienten erhebliche Einschränkungen ihres Lebens dar. So kann der Reizhusten zum vollständigen sozialen Rückzug führen, da die Patienten diesen als so belastend empfinden, dass sie gesellschaftliche Aktivitäten und das Sprechen mit anderen Menschen vermeiden. Die Dyspnoe (sowohl in Ruhe als auch unter Belastung) sowie die Müdigkeit führen zu einer eingeschränkten körperlichen Belastbarkeit und können die Ausübung zahlreicher alltäglicher Tätigkeiten deutlich reduzieren. Diese respiratorischen Symptome können in der Folge ebenfalls zu Angst und Depressionen führen oder diese verstärken. Eine Hypoxie kann in der Regel durch eine Langzeitsauerstofftherapie behandelt werden und bedingt die damit verbundenen Herausforderungen einer solchen Therapie (z. B. zusätzliche Stigmatisierung der Patienten, Mitführen des Geräts im Alltag, Druckstellen durch die Nasenbrille etc.). Zu den bereits bestehenden und den Alltag der Patienten einschränkenden Krankheitsbeschwerden durch die Grunderkrankung treten die beschriebenen pulmonalen Symptome und damit verbundenen Konsequenzen hinzu und belasten die Patienten zusätzlich.

Krankheitsverlauf und Prognose

Die SSc ist eine heterogene Erkrankung; entsprechend unterschiedlich können ihre Verläufe sein (Johnson et al., 2017). In Abhängigkeit vom klinischen Subtyp treten im zeitlichen Verlauf weitere typische Krankheitsmanifestationen auf (Mayes et al., 2008; Hachulla & Launay, 2011; Hunzelmann, 2013). Die SSc-ILD ist eine Komplikation, die jederzeit auftreten kann und bei Patienten mit dcSSc meist im frühen Gesamtverlauf der SSc beginnt; bei lcSSc-Patienten teilweise erst später. Es ist daher möglich, dass sich zum Zeitpunkt des Auftretens einer SSc-ILD die kutanen Veränderungen bereits manifestiert haben, insbesondere dann, wenn seit mehreren Jahren eine SSc besteht (Khanna et al., 2017).

Die meisten Patienten mit SSc-ILD entwickeln innerhalb der ersten 5 Jahre nach Auftreten der ersten nicht-Raynaud-Symptome eine schwere restriktive Lungenerkrankung (Denton & Khanna, 2017). Dennoch ist der exakte Verlauf und dadurch resultierende Schweregrad der SSc-ILD für den individuellen Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose einer SSc nicht eindeutig vorhersehbar.

Der Nachweis von Anti-Topoisomerase-I-Antikörpern (ATA; auch bezeichnet als Scl-70-Antikörper) ist mit einem erhöhten Risiko eines Fortschreitens der SSc-ILD assoziiert und gilt u. a. als prognostischer Laborparameter für einen eher ungünstigen Verlauf (Assassi et al., 2010; Xanthouli et al., 2018).

Auch Geschlecht und Abstammung spielen bei der Entwicklung der SSc-ILD eine Rolle: So haben Frauen zwar ein höheres Risiko an einer SSc zu erkranken, jedoch ist die Wahrscheinlichkeit für Männer mit SSc höher, einen schwereren Verlauf der SSc-ILD zu entwickeln. Ebenso ist die afro-amerikanische Abstammung mit einem früheren Auftreten und schwereren Krankheitsverlauf der SSc-ILD assoziiert (Walker et al., 2007; Steen et al., 2012).

Einige Studien zeigten, dass sich die SSc-ILD nach einer ersten progressiven Phase nach etwa 4-6 Jahren stabilisieren kann und anschließend in eine Art Plateauphase übergeht (Steen et al., 1994; Plastiras et al., 2006). Eine neuere Studie legt entgegen dieser Annahme jedoch nahe, dass es verschiedene, voneinander abgrenzbare Krankheitsverläufe der SSc-ILD geben könnte, die sich in Geschwindigkeit der Progression und Mortalität unterscheiden (Guler et al., 2018). In dieser Studie hatten Patienten mit der kürzesten Überlebenszeit (Versterben innerhalb der ersten 4 Jahre nach Diagnosestellung der SSc-ILD) die höchste jährliche Abnahme der FVC (FVC-Verlust >20% innerhalb von 4 Jahren gemessen als % des Sollwerts) (Guler et al., 2018). Die älteren Annahmen einer frühen Progression mit anschließender Plateauphase durch Plastiras et al. und Steen et al. könnten daher nur scheinbar existieren und durch einen Überlebensvorteil bei Patienten mit weniger progredient verlaufendem FVC-Verlust bedingt sein (Überlebens-Bias).

Patienten mit einer SSc weisen eine erhöhte Mortalität auf, was die Schwere der Erkrankung widerspiegelt (Garen et al., 2019). Im Norwegischen Kollagenosen und Vaskulitis Register (NOSVAR) wurden Patienten, mit der Diagnose einer Kollagenose (CTD), zu der auch die SSc gehört, untersucht und mit einer gesunden, vergleichbaren Kontrollgruppe aus dem Norwegischen National Register gegenübergestellt. Innerhalb der Patienten mit CTD wiesen die Patienten mit SSc eine statistisch signifikant erhöhte Mortalität in der 5- und 10-Jahresüberlebensrate im Vergleich zur Kontrollkohorte auf (87% vs. 96%, 71% vs. 91%; $p < 0,001$). Zudem unterschied sich auch die mittlere Überlebenszeit der Patienten mit SSc und der gesunden Vergleichsgruppe statistisch signifikant (14 Jahre vs. 17 Jahre, $p < 0,001$). Hierbei wurde jedoch nicht differenziert, ob eine pulmonale Beteiligung vorlag, sondern die Mortalitätsrate der Grunderkrankung SSc mit allen klinischen Manifestationen insgesamt erfasst.

Analysen aus der EULAR Scleroderma Trial and Research (EUSTAR)-Kohorte zeigen, dass die Lungenbeteiligung bei SSc für etwa 30-35% der Todesfälle verantwortlich ist und damit die Haupttodesursache bei SSc darstellt. Hierbei spielt die mit der SSc-ILD vergesellschaftete pulmonale Hypertonie als schwere Lungengefäßbeteiligung ebenfalls eine Rolle. Dabei sind etwa 19% der Todesfälle auf eine Lungenfibrose und etwa 14% der Todesfälle auf eine pulmonale Hypertonie zurückzuführen (Tyndall et al., 2010). In weiteren Untersuchungen in einer norwegischen und einer italienischen SSc-Kohorte wurde der Einfluss der SSc-ILD auf den Verlauf der Erkrankung über verschiedene Zeiträume von bis zu 10 Jahren untersucht. Hierbei konnte beobachtet werden, dass die Patienten mit SSc-ILD im Vergleich zu Patienten mit SSc

ohne ILD eine signifikant höhere Mortalität aufwiesen (Ferri et al., 2002; Hoffmann-Vold et al., 2019). Diese Daten decken sich auch mit retrospektiven Kohortenanalysen (Fischer et al., 2018).

Die SSc-ILD stellt somit eine schwere Komplikation und prognostisch ungünstige Ausprägungsform der SSc dar.

Charakterisierung der Zielpopulation

Die Zielpopulation von Nintedanib für die Betrachtung dieses Dossiers umfasst erwachsene Patienten, die mit SSc gemäß den 2013 ACR/EULAR-Klassifikationskriterien diagnostiziert sind und eine nachgewiesene damit assoziierte interstitielle Lungenerkrankung aufweisen.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Die ACR/EULAR gibt in regelmäßigen Abständen Empfehlungen zur Therapie der SSc heraus; zuletzt im Jahr 2017 (Kowal-Bielecka et al., 2017). In Ermangelung einer deutschen Leitlinie zur Behandlung der SSc oder SSc-ILD erfüllen die Konsensus-Empfehlungen der beiden rheumatologischen Gesellschaften eine wichtige Funktion in der Erfassung, Beurteilung und Therapieempfehlung auf Basis der jeweils verfügbaren Evidenz. Diese finden daher auch in Deutschland Berücksichtigung und Anwendung (Hunzelmann, 2018). Eine generelle medikamentöse Therapie der Grunderkrankung der SSc ist bis zum heutigen Tag nicht verfügbar, es können bislang nur einzelne Krankheitssymptome behandelt werden.

In Abwesenheit eines zugelassenen Arzneimittels für die Therapie der SSc-ILD erfolgten alle bisher in Studien verfolgten medikamentösen Therapieansätze und daraus zum Teil resultierenden Therapieempfehlungen durch die ACR/EULAR im Bereich des Off-Label-Use. Hinsichtlich der dort aufgeführten Therapieempfehlungen handelte es sich bislang um primär immunologische Ansätze, die von einer medikamentösen Immunsuppression bis hin zu einer Stammzelltransplantation gehen. Die dabei eingesetzten Medikamente und Maßnahmen sind in ihrer therapeutischen Spezifität variabel. Eine zielgerichtete antifibrotische Therapie der SSc-ILD war bislang nicht zugelassen. In der Zusammenschau der bisherigen Evidenz und vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung liegt daher ein hoher therapeutischer Bedarf im Therapiegebiet der SSc-ILD vor.

Ziel bei der Behandlung der Erkrankung ist es das Fortschreiten zu verlangsamen, bestenfalls zu verhindern, da jeder Strukturumbau im Lungengerüst irreversibel ist und nachträglich nicht

mehr modifiziert werden kann (Cappelli et al., 2015). Daher ist es wichtig, das Vorliegen und ein signifikantes Fortschreiten der Erkrankung frühzeitig zu erkennen (Hunzelmann, 2018). Dies wird auch in einem aktuellen Konsens europäischer klinischer Experten zur Einordnung der bisherigen Evidenz von Diagnose und Therapie der SSc-ILD bestätigt. Hierbei wird die Bedeutung eines engmaschigen IL-D-Screenings sowie adäquate Einleitung einer Therapie der SSc-ILD u.a. auch mit Nintedanib konsentiert (Hoffmann-Vold et al., 2020). In der klinischen Praxis werden zur Therapie der SSc bzw. SSc-ILD am häufigsten Immunsuppressiva eingesetzt. In schweren Fällen einer SSc-ILD (stark progrediente Erkrankung, Risiko des Lungenversagens) kann eine autologe Stammzelltransplantation erwogen werden. Aufgrund der potenziell schwerwiegenden Nebenwirkungen und der hohen therapiebezogenen Mortalität ist die Stammzelltransplantation als Therapieoption nach differenzierter Abwägung nur für eine kleine Patientenpopulation geeignet (Kowal-Bielecka et al., 2017; Swart et al., 2017). Auch eine Lungentransplantation kommt in Einzelfällen infrage (Cappelli et al., 2015; Cottin & Brown, 2019).

Aktuelle medikamentöse Empfehlungen und angewendete Therapien zur Behandlung der SSc-ILD

Cyclophosphamid (CYC)

Derzeit wird zur Behandlung der SSc-ILD der Einsatz von CYC durch die ACR/EULAR insbesondere für Patienten mit fortschreitender IL-D empfohlen. Die initial als Zytostatikum entwickelte und als Kombinationstherapie in der Onkologie zugelassene Substanz verfügt über eine immunsuppressive Wirkung und ist daher auch bei Patienten mit bestimmten Formen einer Autoimmun-Vaskulitis (Wegener-Granulomatose, Lupus-Nephritis) zugelassen. Für die Behandlung der SSc und SSc-ILD ist CYC nicht zugelassen, sollte jedoch auf Basis der ACR/EULAR Bewertung insbesondere bei fortschreitender SSc-ILD eingesetzt werden. Die Therapie mit CYC sollte patientenindividuell gewählt und angepasst werden, abhängig vom Zustand und Therapieansprechen des Patienten (Kowal-Bielecka et al., 2017). Hierbei wird CYC häufig als Induktionstherapie eingesetzt (Fernandez-Codina et al., 2018). CYC konnte in der Scleroderma Lung Study (SLS) I bei Patienten mit SSc-ILD den FVC-Sollwert nach einem Jahr Therapie gegenüber Placebo verbessern; zwei Jahre nach Beginn der einjährigen CYC-Therapie waren die initialen Behandlungsvorteile in der SLS I-Studie gegenüber Placebo jedoch nicht mehr sichtbar (Tashkin et al., 2007). Eine Analyse der Langzeitüberlebensrate der Patienten aus der SLS I-Studie (CYC vs. Placebo) und der SLS II-Studie (CYC vs. Mycophenolat-Mofetil) zeigte weder für die mit CYC noch für die mit Mycophenolat-Mofetil behandelten Patienten einen Überlebensvorteil (Volkman et al., 2019). Eine Therapie mit CYC ist mit teils erheblichen Nebenwirkungen (u. a. Knochenmarksdepression, Teratogenität, Infertilität, hämorrhagische Cystitis, Urothelkarzinom) verbunden (Lynch & McCune, 1997; Tashkin et al., 2006; Volkman & Tashkin, 2016). Aufgrund der durch die Nebenwirkungen gekennzeichneten Toxizität von CYC wird eine Dauertherapie (d. h. >1 Jahr) in Abhängigkeit von der kumulativen Gesamtdosis in der Regel nicht durchgeführt, sodass CYC häufig nur als Induktionstherapie eingesetzt wird (Cappelli et al., 2015; Xanthouli et al., 2018). CYC wird im europäischen Versorgungskontext bei etwa 19% der Patienten verwendet (Adler et al., 2018).

Mycophenolat-Mofetil/Mycophenolsäure (MMF)

MMF hemmt die Lymphozytenproliferation und ist derzeit nur als immunsuppressive Therapie nach Organtransplantation (Nieren-, Herz-, Lebertransplantation) zugelassen. Neben CYC kommt auch MMF in der immunsuppressiven Therapie der SSc-ILD Off-Label zum Einsatz, teilweise als Induktionstherapie, häufig jedoch als Dauertherapie nach einer Induktionstherapie z. B. mit CYC (Fernandez-Codina et al., 2018). MMF wurde in der SLS II-Studie über einen 2-Jahreszeitraum (24-monatige Gabe von MMF) bei Patienten mit SSc-ILD direkt mit einer 12-monatigen Gabe von CYC (gefolgt von einer 12-monatigen Placebo-Gabe) verglichen. Hinsichtlich der Wirksamkeit in Bezug auf den primären Endpunkt (Veränderung der FVC in % des Sollwertes) zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen; die Therapie mit MMF war allerdings mit einem günstigeren Sicherheitsprofil als CYC verbunden. In der Gesamtschau über 2 Jahre wurden beide Therapien trotz der unterschiedlichen Therapiedauer als weitestgehend vergleichbar interpretiert (Tashkin et al., 2016). Ein direkter Vergleich der Wirksamkeit von MMF gegenüber Placebo wurde nie durchgeführt. Das Nebenwirkungsprofil von MMF umfasst ebenfalls teils schwerwiegende Nebenwirkungen (z. B. Sepsis, Pneumonie, Malignome der Haut, Knochenmarksdepression) und ist bislang nicht in die Therapieempfehlungen zur Behandlung der SSc-ILD aufgenommen worden. Zukünftige Empfehlungen hierzu sind abzuwarten. Im europäischen Versorgungskontext wird MMF bei etwa 13% der Patienten mit SSc-ILD eingesetzt (Adler et al., 2018).

Methotrexat (MTX)

Diese, in der Rheumatologie und Onkologie bekannte Substanz, ist u. a. zur Behandlung einer rheumatoiden Arthritis oder von Karzinomen zugelassen und wird dort häufig eingesetzt. Der Folsäure-Antagonist zeigt sowohl zytostatische als auch immunmodulierende Eigenschaften. Für die Behandlung der SSc-ILD findet es in der Regel keine Anwendung und ist hier nicht zugelassen. Die ACR/EULAR spricht zudem aufgrund fehlender Wirksamkeit keine Anwendungsempfehlung von MTX bei SSc-ILD aus, jedoch kann MTX zu Verbesserungen der Hautbeteiligung führen und wird zur Therapie bei Patienten mit früher dcSSc von den Fachgesellschaften empfohlen. Daher lässt sich auch bei SSc-ILD-Patienten eine Therapie mit MTX dokumentieren, die jedoch in keinem kausalen Zusammenhang mit der Behandlung der ILD steht. Das Nebenwirkungsprofil leitet sich aus dem Wirkmechanismus ab und beinhaltet u. a. Infektanfälligkeit, Lungenfibrose, Schleimhautblutungen und Knochenmarksdepression. Im europäischen Versorgungskontext erhalten knapp 15% der Patienten mit SSc-ILD eine Therapie mit MTX (Adler et al., 2018).

Zusätzlich zu den genannten Therapien werden noch weitere immunsuppressive Substanzen wie z. B. Azathioprin, Cyclosporin A oder Tacrolimus, eingesetzt, die jedoch aktuell keine Zulassung oder Empfehlung besitzen und ebenso wie die zuvor genannten Therapien nur eine eingeschränkte Evidenz für die SSc-ILD besitzen.

Systemische Kortikosteroide sind in der Therapie der SSc häufig vertreten, werden jedoch bei Patienten mit SSc-ILD nicht spezifisch verordnet, sondern sind hier zur symptomatischen Behandlung der Grunderkrankung SSc oder aufgrund anderer Indikationen begleitend zu finden. Sie sind für verschiedenste Autoimmunerkrankungen zugelassen. Eine spezifische

Zulassung für die SSc-ILD besteht nicht. Im europäischen Versorgungskontext werden sie etwa bei knapp 60% der Patienten mit SSc-ILD eingesetzt (Adler et al., 2018). Für die Behandlung der SSc-ILD finden sie keine Empfehlung durch die ACR/EULAR.

Vasoaktive Substanzen wie Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (z. B. Bosentan), Phosphodiesterase-Inhibitoren (z. B. Sildenafil) oder Prostacyclin-Analoga (z. B. Epoprostenol, Treprostinil) sind für die Behandlung bestimmter Formen der pulmonalen Hypertonie, die u. a. mit Bindegewebs-erkrankungen der Lunge assoziiert sind, zugelassen. Sie bieten eine wertvolle Therapieoption für die Gefäßbeteiligung bei SSc (je nach Substanz als zugelassene Therapieoption oder als Off-Label-Use angewendet bei digitalen Ulzerationen, Raynaud-Symptom, pulmonaler Hypertonie), bilden jedoch keinen therapeutischen Ansatz der SSc-ILD selbst.

Biologika

Neben den bekannten immunsuppressiven Substanzen werden innerhalb des Therapiepektrums der SSc-ILD auch monoklonale Antikörper eingesetzt. Aktuell sind zwei Substanzen zu nennen, zu denen erste Studiendaten zur Wirksamkeit und Sicherheit vorliegen und die zur Therapie der SSc-ILD ausschließlich im Off-Label-Use in Deutschland verordnet werden. Hierbei handelt es sich um Rituximab, einen Antikörper gegen Cluster of Differentiation 20 (CD20) positive B-Lymphozyten sowie um Tocilizumab, einen Antikörper gegen Interleukin-6. Die Evidenzlage ist eingeschränkt; eine Empfehlung auf der Basis der aktuellen EULAR/ACR-Zusammenfassung zur Behandlung der SSc-ILD liegt momentan nicht vor. Im europäischen Versorgungskontext wird Rituximab bei 2,9% der Patienten verordnet; zu Tocilizumab liegen aktuell keine Daten vor.

Nicht-medikamentöse Therapieoptionen

Neben interventionellen Therapien sollten Patienten mit SSc-ILD außerdem unterstützende Behandlungen erhalten, einschließlich Therapien zur Verbesserung der Symptomatik der Grunderkrankung sowie zur Behandlung eventuell vorhandener Komorbiditäten. Zur Verbesserung der SSc-ILD-Symptomatik können die Physiotherapie, pulmonale Rehabilitation wie auch eine Langzeit-Sauerstofftherapie und die Aufklärung von Patienten und Behandlern gehören, mit dem Ziel der Verbesserung der Symptome und der Lebensqualität des Patienten. Diese Maßnahmen sind jedoch hinsichtlich des therapeutischen Effekts limitiert und enthalten zudem keinen kurativen Ansatz. Ein Beleg für die Wirksamkeit dieser Maßnahmen bei der SSc-ILD liegt bislang nicht vor, da keine Evidenz aus klinischen Studien verfügbar ist.

Zusammenfassend sind die bisherigen Therapieoptionen für Patienten mit SSc-ILD ungenügend: In Abwesenheit von zugelassenen Arzneimitteln erfolgen alle medikamentösen Therapieansätze im Bereich des Off-Label-Use, ohne eine durch Zulassungsbehörden bewertete Evidenzgrundlage und ohne nachgewiesenen langfristigen Überlebensvorteil. Für den behandelnden Arzt und Patienten bedeutet dies zudem, dass Anträge für die Bewilligung einer nicht zugelassenen und evtl. nur potentiell wirksamen Therapie vor Verordnung eingereicht werden müssen und unter Umständen abgelehnt werden. Zudem muss der Arzt sich seines Haftungsrisikos beim Off-Label-Einsatz eines Arzneimittels bewusst sein. Besonders zu beachten sind für ihn in Ermangelung evidenzbasierter nationaler Leitlinien seine sorgfältige Abwägung aller Umstände und Alternativen des konkreten Einzelfalles und eine umfassende

Aufklärung des Patienten über Chancen und Risiken der vorgeschlagenen Therapie. Die derzeitigen Therapieoptionen sind mit einem teils erheblichen unmittelbaren Nebenwirkungsprofil und dem Langzeitrisiko für die Entwicklung von Malignomen verbunden.

Entsprechend besteht ein hoher therapeutischer Bedarf für die Behandlung von Patienten mit SSc-ILD. Nintedanib ist im Indikationsgebiet der SSc-ILD das erste zugelassene Arzneimittel. Als spezifisch antifibrotische Therapie verlangsamt Nintedanib die Krankheitsprogression von Patienten mit SSc-ILD und stellt somit einen therapeutischen Ansatz da, der die Prognose dieser Patienten verbessern kann.

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 Fachinformation 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. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Grundlage der Angaben zur Prävalenz und Größe der Zielpopulation in den Abschnitten 3.2.3 bis 3.2.6 bildet ein Gutachten von Frau Prof. Dr. Dietrich des Instituts für evidenzbasierte Positionierung im Gesundheitswesen zur Epidemiologie der SSc-ILD (Dietrich & Institut für evidenzbasierte Positionierung im Gesundheitswesen, 2020b).

Die SSc-ILD ist eine seltene Erkrankung (laut Bundesministerium für Gesundheit <5/10.000 Einwohner), deren Behandlung mit Nintedanib durch die Europäische Kommission den Status einer *Orphan Designation* (Behandlung eines seltenen Leidens) erhalten hat (European Medicines Agency, 2016a). Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung steht Literatur zur Epidemiologie der SSc-ILD nur in begrenztem Umfang zur Verfügung. Daher wurde neben dem primären Ziel, der strukturierten Suche nach Originaldaten zur Epidemiologie der SSc-ILD in Deutschland, zusätzlich nach Daten aus Europa gesucht.

Die Suche erfolgte dabei mit der Zielsetzung Quellen zu identifizieren, die Angaben

- zur Prävalenz der SSc-ILD,
- zur Prävalenz der SSc oder
- zum Anteil von Patienten mit ILD unter SSc-Patienten

enthalten.

Die Recherche umfasste eine strukturierte Suche in der Datenbank MEDLINE (Plattform: Pubmed), eine Internetrecherche mit Hilfe von Google Scholar, die Suche auf einer Reihe von Internetpräsenzen öffentlicher Institutionen sowie Fachgesellschaften oder Patientenverbänden sowie eine Handsuche in den Referenzen der identifizierten Volltexte. Herangezogene Suchtermini, durchsuchte Datenbanken/Webseiten sowie weiterführende Informationen zum methodischen Vorgehen sind in Abschnitt 3.2.6 dargestellt.

Zur Identifikation relevanter Publikationen wurden die in Tabelle 3-2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien definiert. Publikationen, die im Zuge der Suche in der MEDLINE-Datenbank identifiziert wurden, wurden anhand des Abstracts (bzw. des Titels, falls kein Abstract vorliegend) auf Relevanz selektiert. Auf Ebene des Abstracts bzw. Titels nicht ausgeschlossene Publikationen wurden im Volltext gesichtet und erneut hinsichtlich der in Tabelle 3-2 genannten Kriterien bewertet. Publikationen, die im Zuge der Suche auf Webseiten gefunden wurden, wurden unmittelbar hinsichtlich der definierten Ein- und Ausschlusskriterien gescreent.

Tabelle 3-2: Ein- und Ausschlusskriterien der Literaturrecherche zur Epidemiologie

| Kriterium | Einschluss | Ausschluss |
|--|---|--|
| Kriterien | | |
| Population [EK 1] | Erwachsene Patienten mit SSc-ILD und/oder SSc | Patienten mit abweichenden Erkrankungen Minderjährige Fokus auf andere Subtypen der SSc oder Unterformen der SSc-ILD |
| Studienart / Design [EK 2] | Originalerhebung zu deutschen oder europäischen Patienten mit <ul style="list-style-type: none"> Angaben suffizienter Repräsentativität und Qualität Angaben zur Prävalenz der SSc-ILD Angaben zur Prävalenz der SSc Angaben zum Anteil der ILD unter der SSc | Sekundärliteratur Keine konsekutiven Patienten Studien <ul style="list-style-type: none"> zu selektierten Patientengruppen zu Medikamenten zu weiteren Symptomen und Begleiterkrankungen der SSc-ILD zu Todesursachen mit weniger als 50 Patienten Angaben zur Inzidenz Patientenkohorte vollständig außerhalb Europas |
| Publikationsdatum, Datenbasis [EK 3] | Publikation ab 2010 (bis Ende Januar 2020) | Bei Studien, die vor 2010 durchgeführt wurden: Datenbasis inkludiert nicht das Jahr 2009 (sofern angegeben) |
| Sprache [EK 4] | Publikation/Quelle in deutscher oder englischer Sprache vorliegend | Andere Sprachen als Deutsch oder Englisch |
| Publikationstyp [EK 5] | Volltexte, Abstracts, Poster, offizielle Papiere, Pressemitteilungen etc. | Redundanz: Untersuchungen/Publikationen ohne relevante Zusatzinformationen |
| EK: Einschlusskriterium; ILD: Interstitial Lung Disease (interstitielle Lungenerkrankung); SSc: Systemic Sclerosis (systemische Sklerose); SSc-ILD: Systemic Sclerosis associated interstitial Lung Disease (interstitielle Lungenerkrankung bei systemischer Sklerose); | | |

Identifizierte Quellen aus den strukturierten Recherchen

Bibliographische Datenbank

Die Suche in der MEDLINE-Datenbank (Stand: 24.01.2020) lieferte insgesamt 311 Treffer. Im Zuge der Selektion wurden 208 Treffer als nicht relevant ausgeschlossen (siehe Abschnitt 3.2.6). 103 Publikationen wurden im Volltext gesichtet, von welchen 35 als relevant bewertet wurden.

Google Scholar

Die Suche auf Google Scholar (Stand: 29.01.2020) ergab eine sehr hohe Trefferzahl, sodass die Ergebnisse nach Relevanz sortiert und jeweils die 20 ersten Treffer der einzelnen Suchen auf Relevanz geprüft wurden. Durch die Suche wurden weitere sechs relevante Publikationen gefunden.

Websites

Im Rahmen der Recherche auf den Webseiten öffentlicher Institutionen, Fachgesellschaften und Patientenorganisationen (Stand: 30.01.2020) wurden weitere 21 relevante Angaben bzw. Publikationen identifiziert.

Handsuche

Über die Handsuche konnten weitere vier relevante Quellen identifiziert und eingeschlossen werden.

In den identifizierten Quellen fanden sich keine direkten Angaben zu Prävalenz oder Inzidenz der SSc-ILD in der Gesamtbevölkerung. Der Grund hierfür ist in der Seltenheit der Erkrankung zu vermuten. Daher wird für das vorliegende Dossier die Anzahl der Patienten im Anwendungsgebiet SSc-ILD anhand identifizierter epidemiologischer Daten zur SSc in Verbindung mit dem Anteil an SSc-Patienten mit ILD hergeleitet.

Prävalenz der systemischen Sklerose

Zur Prävalenz der SSc in der Gesamtbevölkerung wurden insgesamt fünf Originalarbeiten aus den Jahren ab 2010 identifiziert, darunter eine Publikation, welche Daten zur Häufigkeit der SSc konkret für Deutschland berichtet. Weitere 19 Quellen stammen aus der Suche auf Webseiten. Tabelle 3-3 fasst die identifizierten Treffer zusammen.

Tabelle 3-3: Prävalenz der SSc

| Publikation (Zeitraum) | Region Population | Prävalenz |
|--|--|--|
| Deutsche Quellen | | |
| (Schulz et al., 2015) (2008 bis 2011) | Deutschland 18.078 Patienten (GKV, niedergelassener Bereich) | 26,0 Fälle pro 100.000 Personen |
| (Wismar et al., 2011) (WHO) | Deutschland | 20 Fälle pro 100.000 Personen 16.500 Personen |

| Publikation (Zeitraum) | Region Population | Prävalenz |
|---|--|---|
| (Deutsche Rheuma-Liga, 2011) | Deutschland | 10-14 Fälle pro 100.000 Personen |
| (Deutsches Netzwerk für Systemische Sklerodermie 2020) (DNSS) | k.A. | 4-20 Fälle pro 100.000 Personen |
| Europäische Quellen | | |
| (Orphanet, 2020) | International | 15,4 Fälle pro 100.000 Personen |
| (National Institute for Health Research, 2018) (NIHR) | UK (West Midlands), England | 1,3 Fälle pro 100.000 Männer (England – West Midlands) 4,8 Fälle pro 100.000 Frauen (England – West Midlands) 3-24 Fälle pro 100.000 Personen (weltweite Prävalenz) |
| (Royle et al., 2018) (2013) | UK Clinical Practise Research Datalink (CPRD) Ca. 13 Mio. Personen | 30,7 Fälle pro 100.000 Personen (95% KI [29,0; 32,3]) |
| (European Medicines Agency, 2018) | EU | <35 Fälle pro 100.000 Personen <180.000 Personen |
| (European Medicines Agency, 2017) | EU | 35 Fälle pro 100.000 Personen 180.000 Personen |
| (Piga et al., 2016) (2012) | Sardinien/Italien Krankenhausentlassungen 736 Patienten | 34,8 Fälle pro 100.000 Personen |
| (European Medicines Agency, 2016b) | EU | <35 Fälle pro 100.000 Personen <180.000 Personen |
| (European Medicines Agency, 2016a) | EU | 35 Fälle pro 100.000 Personen 180.000 Personen |
| (European Medicines Agency, 2015b) | EU | 16 Fälle pro 100.000 Personen 81.000 Personen |
| (European Medicines Agency, 2015e) | EU | 35 Fälle pro 100.000 Personen 179.000 Personen |
| (European Medicines Agency, 2015c) | EU | <35 Fälle pro 100.000 Personen <180.000 Personen |
| (European Medicines Agency, 2015a) | EU | <35 Fälle pro 100.000 Personen <180.000 Personen |
| (European Medicines Agency, 2015d) | EU | 32 Fälle pro 100.000 Personen 64.000 Personen |
| (Andreasson et al., 2014) (31.12.2010) | Schweden Skåne Region Ca. 1,2 Mio. Personen | 30,5 Fälle pro 100.000 Personen (nach den Kriterien der ACR/EULAR) |

| Publikation (Zeitraum) | Region Population | Prävalenz |
|--|--|---|
| (European Medicines Agency, 2014b) | EU | 35 Fälle pro 100.000 Personen 179.000 Personen |
| (European Medicines Agency, 2014a) | EU | 3-13 Fälle pro 100.000 Personen 11.000-50.000 Personen |
| (European Medicines Agency, 2013) | EU | 16 Fälle pro 100.000 Personen 81.000 Personen |
| (Hoffmann-Vold et al., 2012) (Januar 1999 bis Dezember 2009) | Norwegen Nenner: 2.707.012 Personen (56% der norwegischen Bevölkerung) Anzahl der Patienten in der Studie: 312 | 9,9 Fälle pro 100.000 Personen (95% KI [8,8; 11,2]) |
| (European Medicines Agency, 2011) | EU | 35 Fälle pro 100.000 Personen 177.000 Personen |
| (European Medicines, 2010) | EU | ≤20 Fälle pro 100.000 Personen ≤92.000 Personen |
| ACR: American College of Rheumatology; CPRD: Clinical Practice Research Datalink; DNSS: Deutsches Netzwerk für Systemische Sklerodermie; EU: Europäische Union; EULAR: European League Against Rheumatism; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; k.A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; NIHR: National Institute for Health Research; UK: United Kingdom (Vereinigtes Königreich); WHO: World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation) | | |

Aus den identifizierten Quellen (Tabelle 3-3) ergibt sich für die Prävalenz der SSc eine breite Spanne von 3-35 Fällen pro 100.000 Personen. Diese Werte scheinen mit Blick auf eine kürzlich erschienene Übersichtsarbeit zur Häufigkeit der SSc in Europa bzw. Nordamerika plausibel zu sein: Die Autoren um Bergamasco et al. führten dazu eine systematische Literaturrecherche durch und werteten insgesamt 50 Publikationen aus, darunter auch solche, die vor dem Jahr 2010 erschienen waren (Bergamasco et al., 2019). Auf Basis von elf Studien zur Prävalenz der SSc in Europa fanden die Autoren eine Prävalenz von 7,2-33,9 Fällen pro 100.000 Personen.

Zur Ableitung der Patienten mit SSc in Deutschland werden primär Daten aus Deutschland als relevant betrachtet. Aufgrund der hohen Repräsentativität wurden zur Berechnung des Basiswerts zur Prävalenz der SSc daher die Daten der Originalerhebung des Zentralinstituts für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland herangezogen (Schulz et al., 2015). Um der breiten Spanne an berichteten Prävalenzen Rechnung zu tragen, wurden zur Bildung der Unsicherheitsspanne als Minimalwert die Untergrenze der vom Deutschen Netzwerk für Systemische Sklerodermie (DNSS) berichteten Prävalenz (Deutsches Netzwerk für Systemische Sklerodermie 2020) sowie zur Bildung des Maximalwerts die Obergrenze der von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) berichteten Prävalenz (European Medicines Agency, 2011; European Medicines Agency, 2014b; European Medicines Agency, 2015e; European Medicines Agency, 2016a; European Medicines Agency, 2017) herangezogen.

Schulz et al. 2015

In den Jahren 2014/2015 führte das Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (ZI) eine Analyse zur Prävalenz seltener Erkrankungen in Deutschland durch (Schulz et al., 2015). Träger des Instituts, das praxisbezogene Versorgungsforschung durchführt, sind die Kassenärztlichen Vereinigungen der Länder sowie die Kassenärztliche Bundesvereinigung.

In der vorliegenden Analyse untersuchte das ZI die Prävalenz von insgesamt 88 seltenen Erkrankungen auf Basis von ambulanten Abrechnungstagen im Zeitraum 2008 bis 2011. In die Analyse wurden Patienten aufgenommen, die in mindestens zwei unterschiedlichen Quartalen eines Jahres eine gesicherte, zu einer seltenen Erkrankung gehörige ICD-10-Diagnosestellung erfahren hatten. Berücksichtigte ICD-10 Codes für die SSc waren M34.0, M34.9 und M34.8. ICD-10 Codes zum CREST-Syndrom (M34.1) wurden gesondert ausgewertet und flossen nicht in die Ableitung der Prävalenz der SSc ein. Die Prävalenz der SSc ergab sich durch die Zahl der von systemischer Sklerose betroffenen Patienten im Durchschnitt der Jahre 2008 bis 2011 (gepoolte jährliche Patientenzahl der Jahre 2008 bis 2011: 18.078,50) dividiert durch die Zahl der Versicherten in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) gemäß KM6-Statistik. Dabei ergab sich eine durchschnittliche jährliche Prävalenz von 25,97 Fällen pro 100.000 Personen.

Deutsches Netzwerk für Systemische Sklerodermie

Das DNSS bildet eine Kooperationseinheit aus 23 Kliniken und deren Wissenschaftlern, die über besondere Erfahrung und Expertise in der Behandlung und Forschung der SSc verfügen. Es stellt weltweit eines der größten nationalen Register von SSc-Patienten dar und ist die Basis für Grundlagenforschungen sowie klinische Forschung, auch im Rahmen internationaler Kooperationen. Das DNSS gibt eine Prävalenz von 4-20 Fällen pro 100.000 Personen an. Der untere Wert liegt damit deutlich unter der vom ZI ermittelten Prävalenz und wurde daher für die Bildung der Unsicherheitsspanne als Untergrenze bei der Berechnung der Patienten im Anwendungsgebiet herangezogen (Deutsches Netzwerk für Systemische Sklerodermie 2020).

European Medicines Agency

Wird von Seiten der pharmazeutischen Unternehmer ein Antrag auf Orphan Designation eingereicht, führt das Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) der EMA eine Schätzung der Patientenzahlen für Europa durch. Wird eine Prävalenz von 50 Fällen pro 100.000 Personen nicht überschritten, kann eine Orphan Designation empfohlen werden. Die Public Summary of Opinion on Orphan Designation der EMA enthält in der Regel Schätzungen zu den Erkrankungshäufigkeiten. Für die SSc gibt die EMA im Zuge verschiedener Verfahren Prävalenzen zwischen 3 und 35 Fällen pro 100.000 Personen an (European Medicines, 2010; European Medicines Agency, 2011; European Medicines Agency, 2013). Der obere Werte liegt damit deutlich über der vom ZI ermittelten Prävalenz und wurde daher für die Bildung der Unsicherheitsspanne als Obergrenze bei der Berechnung der Patienten im Anwendungsgebiet herangezogen.

Insgesamt wird für die SSc in Deutschland damit von einer Prävalenz von **26 Fällen pro 100.000 Personen** mit einer Unsicherheitsspanne von **4-35 Fällen pro 100.000 Personen** ausgegangen.

Übertragen auf die erwachsene Bevölkerung Deutschlands bzw. die erwachsenen GKV-Versicherten, ergeben sich daraus 18.029 (2.777 bis 24.298) bzw. 15.806 (2.434 bis 21.301) Patienten mit SSc (vgl. Abschnitt 3.2.4).

Häufigkeit einer interstitiellen Lungenerkrankung bei Patienten mit systemischer Sklerose

Zur Häufigkeit einer interstitiellen Lungenerkrankung bei Patienten mit SSc wurden im Zuge der Recherche insgesamt 43 Quellen identifiziert.

Die vergleichsweise umfassende Menge an Literatur ist in den zahlreichen SSc-Registern begründet, die vielfach seit den Neunzigerjahren geführt werden. Die identifizierten Publikationen sind in Tabelle 3-4 aufgelistet.

Tabelle 3-4: Häufigkeit einer interstitiellen Lungenerkrankung bei SSc-Patienten

| Publikation (Zeitraum) | Region Population | Häufigkeit der ILD |
|---|---|--|
| Deutsche Quellen | | |
| (Janto et al., 2019) (2002 bis 2017) | Deutschland Acura Krankenhaus Bad Kreuznach 135 Patienten ^a | ILD bei 37,5% der SSc-Patienten ^a |
| (Kreuter et al., 2019) | Deutschland Datenbank des DNSS 4.306 Patienten ^b | ILD bei 30,9% der SSc-Patienten ^b |
| (Kreuter et al., 2018) | Deutschland Datenbank des DNSS 3.699 Patienten ^b | ILD bei 29,5% der SSc-Patienten (zum Ausgangswert) ^b ILD bei 34,4% der SSc-Patienten (nach einem follow-up von 34,4 Monaten) ^b |
| (Siegert et al., 2018) | Deutschland Department of Rheumatology and Clinical Immunology Charité Berlin 129 Patienten ^b | ILD bei 44,8% der SSc-Patienten ^b (mediane Krankheitsdauer 7 Jahre, Spanne von 0 bis 34 Jahre) |
| (Weigold et al., 2018) | Deutschland Department of Rheumatology and Clinical Immunology Charité Berlin 327 Patienten ^d | ILD bei 33% der SSc-Patienten ^d |
| (Moinzadeh et al., 2015) (2003 bis 2012) | Deutschland Datenbank des DNSS 2.920 Patienten ^c | Lungenfibrose bei 38,5% der SSc- Patienten ^c |

| Publikation (Zeitraum) | Region Population | Häufigkeit der ILD |
|---|---|--|
| Europäische Quellen | | |
| (Frantz et al., 2020) (2004 bis 2017) | Europa EUSTAR 12.799 Patienten bzw. 4.980 Patienten ^e | ILD bei 16,9% der SSc-Patienten bzw. ILD bei 43,5% der SSc-Patienten ^e (mediane Krankheitsdauer 6,4 Jahre, Interquartilsabstand 2,5-13,1 Jahre für lcSSc und 4,2 Jahr, Interquartilsabstand 1,6-9,4 Jahre für dcSSc) |
| (Bonifazi et al., 2019) (September 2014 bis Dezember 2016) | Italien Divisione di Pneumologia and Clinical Medica at Ospendali Riuniti in Ancona 93 Patienten bzw. 77 Patienten ^g | ILD bei 43,0% der SSc-Patienten bzw. ILD bei 51,9% der SSc-Patienten ^g (mittlere Krankheitsdauer 9,5±7,75 und 5,5±5,3 Jahre bei lcSSc und dcSSc) |
| (Callejas-Moraga et al., 2019) (1980 bis nicht berichteter Zeitpunkt) | Spanien Scleroderma Unit, Vall d'hebron Hospital, Barcelona 221 Patienten ^g | ILD bei 43,4% der SSc-Patienten ^g |
| (Corallo et al., 2019) (April bis Juli 2018) | Italien Scleroderma Unit of the University Hospital of Siena 62 Patienten ^g | ILD bei 48,4% der SSc-Patienten ^g (mediane Krankheitsdauer 8 Jahre, Spanne 6-4 Jahre) |
| (Hoffmann-Vold et al., 2019) (Januar 2000 bis Dezember 2012) | Norwegen Nor-SSc-Cohort 815 Patienten bzw. 650 Patienten ^g | ILD bei >10% bei 9,4% und <10% bei 30,6% der SSc-Patienten bzw. ILD bei >10% bei 11,8% und <10% bei 38,3% der SSc- Patienten ^g |
| (National Institute for Health Research, 2018) | International | Lungenbeteiligung bei 50% der SSc-Patienten |
| (Adler et al., 2018) (2004 bis Mai 2014) | Europa EUSTAR 11.496 Patienten ^e | ILD bei 32,9% der SSc-Patienten ^e (mittlere Krankheitsdauer SSc- ILD-Patienten 8,5±7,9 Jahre, mediane Krankheitsdauer 6,2 Jahre, Interquartilsabstand 2,8-11,9 Jahre) |
| (Beyer et al., 2018) | Europa EUSTAR 154 Patienten ^e | Lungenfibrose bei 27,3% der SSc- Patienten ^e bzw. Lungenfibrose bei 34,1% der SSc- Patienten (nur mit Fibrose- Diagnostik) |
| (Dougherty et al., 2018) | International | ILD bei 35,4% der SSc-Patienten bzw. |

| Publikation (Zeitraum) | Region Population | Häufigkeit der ILD |
|--|--|---|
| (April 2014 bis Oktober 2016) | Scleroderma Patient-centered Intervention Network Cohort 32 Zentren in Kanada, USA, UK, Frankreich 1.125 Patienten bzw. 1.099 Patienten ^b | ILD bei 36,2% der SSc-Patienten (nur mit ILD-Diagnostik) |
| (Morrisroe et al., 2018) (September 2009 bis September 2015) | Niederlande Leiden Combined Care In Systemic Sclerosis cohort 105 Patienten ^m | ILD bei 47,6% der SSc-Patienten ^m (Krankheitsdauer maximal 2 Jahre vor Aufnahme in Studie) |
| (Panopoulos et al., 2018) (Januar 1997 bis Juni 2014) | Griechenland First Department of Propaedeutic and Internal Medicine, Laikon Hospital, Athen 115 Patienten ⁿ | Lungenfibrose bei 32,2% der SSc- Patienten ⁿ (Krankheitsdauer maximal 1 Jahr vor Aufnahme in die Studie) |
| (Priora et al., 2018) (2014) | Italien Citta della Salute e della Scienza, Turin 106 Patienten ^b | ILD bei 39,6% der SSc-Patienten ^b (mediane Krankheitsdauer 36,2 Jahre, Spanne 1-24 Jahre) |
| (Sanchez-Cano et al., 2018) (2006 bis April 2014) | Spanien Registro de ESCLerodermia 1.374 Patienten ^e | ILD bei 43,3% der SSc-Patienten ^e |
| (Semenov et al., 2018) (1993 bis 2014) | Ukraine SSc-Register der Dnipropetrovsk Medical Academy of Health Ministry of Ukraine 146 Patienten ^p | Lungenfibrose bei 25,3% der SSc- Patienten ^p |
| (Sobanski et al., 2018) (Oktober 2014 bis Januar 2016) | Frankreich Internal Medicine Department of University Hospital of Lille 249 Patienten bzw. 230 Patienten ^g | ILD bei 41,8% der SSc-Patienten (alle Patienten) bzw. ILD bei 45,2% der SSc-Patienten ^g (mittlere Krankheitsdauer 10,7±8,9 Jahre) |
| (Trombetta et al., 2018) (2017) | Italien Ambulante Patienten der Rheumatology Division of Genoa University 55 Patienten ^f | ILD bei 67,3% der SSc-Patienten ^f (mittlere Krankheitsdauer 8,4±6 Jahre) |
| (National Health Service, 2017) | k.A. | ILD bei 25-30% der SSc-Patienten |
| (Freire et al., 2017) (nicht berichteter Zeitpunkt bis Mai 2014) | Spanien Registro de ESCLerodermia 1.506 Patienten ^e | Lungenfibrose bei 43,2% der SSc- Patienten ^e |

| Publikation (Zeitraum) | Region Population | Häufigkeit der ILD |
|---|---|---|
| (Hao et al., 2017) (Januar 2000 bis März 2014) | Spanien Madrid University Hospital 12 de Octubre Scleroderma Cohort 342 Patienten ^b | ILD bei 31,3% der SSc-Patienten ^b (mediane Krankheitsdauer 3,3 Jahre, Interquartilsabstand 0,9-9,6 Jahre) |
| (Hoffmann-Vold et al., 2017) (bis Juni 2017) | Norwegen Norwegian Systemic Connective Tissue Disease And Vasculitis Registry at the Department of Rheumatology, Oslo university Hospital 279 Patienten ^h | Fibrosierung bei 37,7% der SSc-Patienten ^h (mittlere Krankheitsdauer zu Studienbeginn oder bei follow-up 5,5±6,8 Jahre) |
| (Cricoli et al., 2016) | Italien Interdisciplinary Department of Medicine “Aldo Moro” University of Bari 80 Patienten ^b | ILD bei 33,8% der SSc-Patienten ^b (mittlere Krankheitsdauer 12±8,39 (1-50) Jahre) |
| (Andréasson et al., 2016) (April 2014 bis Oktober 2015) | Schweden Skane University Hospital, Lund 98 Patienten ^g | ILD bei 35,7% der SSc-Patienten ^g (mediane Krankheitsdauer 6 Jahre, Interquartilsabstand 2-16 Jahre) |
| (Elhai et al., 2016) (2004 bis 2013) | Europa EUSTAR 8.574 Patienten bzw. 5.574 Patienten ^e bzw. 2.659 Patienten ^g | Lungenfibrose bei 40,9% der SSc-Patienten bzw. Lungenfibrose bei 44,8% der SSc-Patienten ^g bzw. Lungenfibrose bei 62,9% der SSc-Patienten ^e |
| (Kranenburg et al., 2016) (1989 bis nicht berichteter Zeitpunkt) | Niederlande Nijmegen Systemic Sclerosis cohort 460 Patienten ^e | ILD bei 20,7% der SSc-Patienten ^e (mediane Krankheitsdauer 13,04 Monate, Interquartilsabstand 6,7 bis 37,5 Monate) |
| (Tolosa-Vilella et al., 2016) (2006 bis September 2013) | Spanien Registro de ESCLErdermia 1.326 Patienten ^e | ILD bei 43,2% der SSc-Patienten ^e |
| (Marangoni et al., 2015) | Frankreich 1.031 Patienten ^{k,1} | ILD bei 38% der SSc-Patienten ^{k,1} |
| (Reiseter et al., 2015) (2008 bis nicht berichteter Zeitpunkt) | Norwegen Norwegian Systemic Connective Tissue Disease And Vasculitis Registry at the Department of Rheumatology, Oslo university Hospital 298 Patienten bzw. 252 Patienten ^g | Lungenfibrose bei 34,6% der SSc-Patienten bzw. Lungenfibrose bei 40,0% der SSc-Patienten ^g (mediane Krankheitsdauer zum Zeitpunkt der Probenentnahme 4,0 Jahre, Interquartilsabstand 9 Jahre) |

| Publikation (Zeitraum) | Region Population | Häufigkeit der ILD |
|---|--|---|
| (Alba et al., 2014) (2006 bis Juli 2012) | Spanien Registro de ESCLErdermia 1.037 Patienten bzw. 983 Patienten ^f | ILD bei 48,1% der SSc-Patienten bzw. ILD bei 50,8% der SSc-Patienten ^f |
| (Lambrecht et al., 2014) | Belgien Scleroderma Clinic of Ghent University Hospital 119 Patienten ⁱ | ILD bei 30,3% der SSc-Patienten ⁱ |
| (Sobanski et al., 2014) (Mai bis November 2009) | Frankreich Internal Medicine Department of University Hospital of Lille 133 Patienten ^g | ILD bei 42,9% der SSc-Patienten ^g |
| (Borie et al., 2013) (2008 bis nicht berichteter Zeitpunkt) | Frankreich 981 Patienten bzw. 882 Patienten ^g | ILD bei 35,3% der SSc-Patienten (alle Patienten) bzw. ILD bei 39,2% der SSc-Patienten ^g (Krankheitsdauer maximal 9 Monate vor Aufnahme in die Studie) |
| (Borie et al., 2013) | Italien 598 Patienten bzw. 591 Patienten ^g | ILD bei 34,6% der SSc-Patienten bzw. ILD bei 35,0% der SSc-Patienten ^g (Krankheitsdauer maximal 9 Monate vor Aufnahme in die Studie) |
| (Hoffmann-Vold et al., 2013) (Januar 1999 bis Dezember 2009) | Norwegen Norwegian Systemic Connective Tissue Disease And Vasculitis Registry at the Department of Rheumatology, Oslo university Hospital 312 Patienten ^h | ILD bei 31,4% der SSc-Patienten ^h (mittlere Krankheitsdauer 9,9±7,4 Jahre im Zeitraum zwischen dem ersten Non- Raynaud Phänomen und Studienende bzw. Tod) |
| (Lewandowska et al., 2013) | Polen Dermatology Clinic at Medical University of Warsaw 54 Patienten bzw. 36 Patienten ^j | Lungenfibrose bei 27,7% der SSc- Patienten bzw. Lungenfibrose bei 41,7% der SSc- Patienten (mit vorliegendem HRCT) |
| (Panopoulos et al., 2013) (Dezember 1995 bis Dezember 2011) | Griechenland First Department of Propaedeutic and Internal Medicine, Laikon Hospital, Athen 231 Patienten ^o | Lungenfibrose bei 41,3% der SSc- Patienten ^o |

| Publikation (Zeitraum) | Region Population | Häufigkeit der ILD |
|--|---|--|
| (Strickland et al., 2013) (1999 bis 2010) | England Royal National Hospital for Rheumatic Diseases Connective Tissue Disease Database 204 Patienten bzw. 201 Patienten ^q | ILD bei 31,9% der SSc-Patienten (alle Patienten) bzw. ILD bei 32,3% der SSc-Patienten ^q |
| (Bossini-Castillo et al., 2012) | Europa Zentren in Spanien, Niederlande, Italien, Schweden und UK 2.343 Patienten ^g | ILD bei 32,9% der SSc-Patienten ^g |
| (Meyer et al., 2010) | Frankreich 3 Zentren in Paris (Bichat Hospital, Cochin Hospital, St. Antoine Hospital) 319 Patienten bzw. 298 Patienten ^g | Lungenfibrose bei 41,1% der SSc- Patienten (alle Patienten) bzw. Lungenfibrose bei 44,0% der SSc- Patienten ^g (mittlere Krankheitsdauer 11,4±9,3 Jahre) |
| <p>a: Diagnose basierend auf HRCT und/oder Lungenfunktionstest b: keine Angaben zur Diagnostik c: bilaterale Fibrose bestätigt durch HRCT und/oder Röntgenbild plus Totalkapazität <80% d: bilaterale Fibrose bestätigt durch HRCT und/oder Röntgenbild plus FVC <80% e: Diagnose basierend auf HRCT-Aufnahme oder Röntgenbild f: Diagnose basierend auf prognostizierter FVC <70%, interstitiellem Muster im Röntgenbild oder HRCT, oder Alveolitis bestätigt durch bronchoalveoläre Lavage (Neutrophilie ≥3%, Eosinophilie ≥2% oder Lymphocytosis ≥15%) g: Diagnose basierend auf HRCT-Aufnahme h: Diagnose basierend auf HRCT und Lungenfunktionstest i: Diagnosekriterien waren eine FVC <70% und/oder Alveolitis oder Fibrose im HRCT j: Diagnose basierend auf Röntgenbild und Lungenfunktionstest sowie bei Auffälligkeiten einer HRCT-Aufnahme k: genotypisierte Patienten l: Patienten mit retikulären Lungeninfiltraten und/oder Wabenzysten im HRCT und/oder FVC <70% m: Diagnose basierend auf Lungenfunktionstest, HRCT-Aufnahme, Röntgenbild und/oder Befund bilateraler feiner Lungenrisse n: Diagnose basierend auf HRCT-Aufnahme oder Röntgenbild oder FVC <80% o: Patienten mit Fibrose oder Milchglasinfiltraten im HRCT p: Diagnose basierend auf Röntgenbild oder CT-Aufnahme q: Diagnose basierend auf HRCT-Aufnahme oder Lungenbiopsie r: Diagnose basierend auf CT-Aufnahme</p> <p>CT: Computertomografie; dcSSc: Diffus-kutane systemische Sklerose; DNSS: Deutsches Netzwerk für Systemische Sklerodermie; EUSTAR: EULAR Scleroderma Trials and Research; FVC: Forced Vital Capacity (Forcierte Vitalkapazität); HRCT: High Resolution Computed Tomography (Hochauflösende Computer-Tomografie); ILD: Interstitial Lung Disease (Interstitielle Lungenerkrankung; k.A.: keine Angabe; lcSSc: Limitiert-kutane systemische Sklerose; SSc: Systemic Sclerosis (systemische Sklerose); SSc-ILD: Systemic Sclerosis associated interstitial Lung Disease (interstitielle Lungenerkrankung bei systemischer Sklerose); UK: United Kingdom (Vereinigtes Königreich); USA: United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika)</p> | | |

Über alle identifizierten Analysen hinweg ergibt sich für die Häufigkeit einer ILD unter SSc-Patienten eine breite Spanne von 16,9-67,3%. Die Werte aus den sechs deutschen Quellen liegen zwischen 29,5% und 44,8%. Das DNSS berichtet Anteile zwischen 29,5% und 38,5% (Moinzadeh et al., 2015; Kreuter et al., 2018; Kreuter et al., 2019), die EUSTAR Datenbank als größtes europäisches Register nennt eine Spanne von 27,3-62,9% (Elhai et al., 2016; Adler et al., 2018; Beyer et al., 2018; Frantz et al., 2020).

Limitationen in der Vergleichbarkeit der berichteten Quellen

Die Höhe der in Tabelle 3-4 berichteten Werte scheint abhängig von der Methodik der Berechnung sowie der Krankheitsdauer der Patienten. Außerdem lassen die zugrundeliegendeILD-Diagnostik und Zusammensetzung der Patientenkohorten Unterschiede in den ILDAnteilen erwarten.

Methodik der Berechnung

Die Problematik der Berechnung und Diagnostik wird bei Betrachtung verschiedener Auswertungen der gleichen Register deutlich. So berichten beispielsweise die vier eingeschlossenen Publikationen zum EUSTAR-Register Werte zwischen 16,9% und 62,9%. Eine Ursache für die breite Spanne liegt in den Bezugsgrößen für die Anteile.

So geben viele Autoren die Anteile der Patienten mit einer ILDBezogen auf die Patientensubkohorte an, die tatsächlich den vorgesehenen ILDUntersuchungen, wie z. B. einer HRCT, unterzogen wurde. Dies führt zu Anteilen, die vielfach deutlich über 40% liegen. Es berücksichtigt jedoch nicht, dass bei vielen SSc-Patienten, die keiner einschlägigen Lungendiagnostik unterzogen wurden, möglicherweise auch kein Verdacht auf eine ILDBestand. Legen die Autoren als Bezugsgröße die gesamte Patientenkohorte zugrunde, resultieren deutlich geringere Zahlen. Dabei verbleibt jedoch eine Unsicherheit, wie viele ILDPatienten sich unter denjenigen befinden, die keiner umfassenden Lungendiagnostik unterzogen wurden oder für welche die Untersuchungsergebnisse nicht verfügbar waren.

Kriterien zur Diagnostik der ILDB

Die Differenzen in der Höhe der berichteten ILDAnteile, die sich durch abweichende Kriterien zur Diagnostik ergeben, sind am Beispiel der Auswertungen von Elhai et al. gut sichtbar (Elhai et al., 2016). Hier zeigt sich, dass nur für etwa zwei Drittel aller EUSTAR-Patienten die Ergebnisse aus HRCT oder Röntgenaufnahmen vorliegen. Von diesen Patienten weist wiederum nur ein Teil positive Befunde auf. Dabei zeigte ein Röntgenbild bei knapp 80% der Patienten eine Fibrosierung, bei einer HRCT war dies bei lediglich 45% der Patienten der Fall. Bezieht man die Anzahl der Patienten mit in einem bildgebenden Verfahren diagnostizierter ILDAuf die Gesamtzahl der Patienten, so erhält man lediglich einen ILDAnteil von etwa 41%. Dieser kann weiter sinken, wenn bei der Diagnosestellung das Ausmaß der Fibrosierung berücksichtigt wird.

Die Analyse einer norwegischen SSc-Kohorte macht die Bedeutung des Fibrosierungsausmaßes auf die Anteile der ILDPatienten deutlich. Die Diagnose einer ILDErfolgte für alle Patienten durch zwei Ärzte, die gegenüber Lungenfunktionstests und körperlichem Zustand der Patienten verblindet waren (Hoffmann-Vold et al., 2019). Für 650 Patienten der SSc-Kohorte, die insgesamt 815 Patienten umfasste, lagen HRCT-Scans vor. 11,8% der Patienten mit HRCT zeigten eine Fibrosierung mit einem Ausmaß >10% des Gesamtvolumens der Lunge. Bei weiteren 38,3% umfasste die Fibrosierung <10%. Unter der Annahme, dass über die HRCT alle Patienten mit ILDBin der SSc-Kohorte identifiziert worden waren, lag der Anteil der Patienten mit einer Ausdehnung der ILDB>10% bei 9,4%, der Anteil der Patienten mit jedweder Fibrosierung bei 40%.

Dauer der Erkrankung

Die Studien betrachten zudem Patienten zu unterschiedlichen Zeitpunkten der Krankheitsgeschichte. Diese reichen vom Auftreten der ersten Symptome bis hin zu über 30 Jahren Krankheitsdauer. Es sind Tendenzen zu ILD-Anteilen von <40% bei den Patienten mit kürzerer Krankheitsdauer und Anteilen von >40% bei Patienten mit bereits länger vorliegender Erkrankung zu erkennen.

Weitere Patientencharakteristika

Weitere Gründe für die große Spanne an berichteten ILD-Anteilen könnten auch in der Zusammensetzung der Populationen im Hinblick auf die zugrundeliegenden SSc-Formen liegen. So ist bekannt, dass Lungenfibrosen häufiger bei Patienten mit dcSSc als mit lcSSc auftreten (vgl. Abschnitt 3.2.1).

Fazit zum Anteil der SSc-Patienten mit ILD

Vor dem Hintergrund der oben genannten Limitationen in der Vergleichbarkeit der berichteten Daten, muss insgesamt von einer Unsicherheit im Anteil der ILD unter SSc-Patienten ausgegangen werden. Diesem Umstand wird bei der Ableitung der Zielpopulation durch die Wahl einer breiten Unsicherheitsspanne Rechnung getragen.

Um den deutschen Versorgungskontext abzubilden, werden zur Ableitung der SSc-Patienten, die eine ILD entwickeln, primär Daten aus Deutschland als relevant erachtet. Mit 4.306 eingeschlossenen Patienten stellt dabei die Auswertung von Kreuter et al. auf Basis des DNSS-Registers die umfassendste und derzeit aktuelle Erhebung dar. Sie berichtet einen Anteil von 30,9%, der zur Berechnung des Basiswertes herangezogen wird (Kreuter et al., 2019).

Aufgrund der Unsicherheiten insbesondere hinsichtlich Diagnostik und Fibrosierungsgrad wurden zur Bildung der Unsicherheitsspanne Daten von Hoffmann-Vold et al. basierend auf der Norwegian SSc Cohort herangezogen. Dabei wurde als Minimalwert ein Anteil von 9,45% zugrunde gelegt, welcher ausschließlich auf Patienten mit positivem HRCT-Befund und einer Fibrosierung >10% basiert und als Bezugsgröße alle SSc-Patienten in der Kohorte heranzieht (Hoffmann-Vold et al., 2019). Als Maximalwert wurde aus der gleichen Publikation der Wert von 50,15% herangezogen (berichtete Patienten mit ILD Fibrosierung >10% plus Patienten mit ILD Fibrosierung <10%), welcher ebenfalls auf Patienten mit positivem HRCT-Befund basiert, jedoch den Fibrosierungsgrad nicht berücksichtigt.

Zusammengefasst wird von einem Anteil von **30,9% (9,45-50,15%)** Patienten unter den SSc Erkrankten ausgegangen, bei denen sich eine interstitielle Lungenerkrankung ausbildet.

Basierend auf den zuvor genannten Zahlen zum Basiswert und der Unsicherheitsspanne an SSc Patienten ergibt sich daraus, eine Zahl von 5.573 (262 bis 12.186) erwachsenen Patienten mit SSc-ILD in Deutschland bzw. 4.886 (230 bis 10.683) erwachsenen GKV-Versicherten (vgl. Abschnitt 3.2.4). Dies entspricht einer Prävalenz der SSc-ILD von **8,0 Fällen pro 100.000 Personen** mit einer Unsicherheitsspanne von **0,4–17,6 Fällen pro 100.000 Personen**.

Inzidenz der systemischen Sklerose in Deutschland

Für die Inzidenz der SSc wurden keine Daten spezifisch für Deutschland identifiziert, zur Ableitung der Inzidenz werden daher europäische Quellen herangezogen. Tabelle 3-5 enthält Publikationen oder Angaben zur Inzidenz der SSc auf Basis zusätzlicher Handsuchen.

Tabelle 3-5: Inzidenz der SSc

| Publikation (Zeitraum) | Region Population | Inzidenz der SSc |
|--|---|--|
| Europäische Quellen | | |
| (Royle et al., 2018) (2013) | UK Clinical Practice Research Datalink (CPRD) Ca. 13 Mio. Personen | 1,94 Fälle pro 100.000 (95% KI [1,83; 2,04]) |
| (National Institute for Health Research, 2018) (NIHR) | UK (West Midlands), England | 0,1 Fälle pro 100.000 (Männer, England – West Midlands) 0,6 Fälle pro 100.000 (Frauen, England – West Midlands) 0,37 Fälle pro 100.000 (England, Jahr 1986) |
| (National Health Service, 2017) | k.A. | 1,9 Fälle pro 100.000 |
| (Andreasson et al., 2014)(31.12.2010) | Schweden Skåne Region Ca. 1,2 Mio. Personen | 1,9 Fälle pro 100.000 (nach den Kriterien der ACR/EULAR) |
| ACR: American College of Rheumatology; CPRD: Clinical Practice Research Datalink; EULAR: European League Against Rheumatism; k.A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; NIHR: National Institute for Health Research; UK: United Kingdom (Vereinigtes Königreich) | | |

Aus den Quellen ergibt sich dabei eine Spanne von **0,37–1,94 Fällen pro 100.000 Personen pro Jahr** (National Institute for Health Research, 2018; Royle et al., 2018). Zu einem ähnlichen Ergebnis kommen Bergamasco et al., die auf Basis von fünf identifizierten und für Europa relevanten Quellen eine Inzidenz von 0,6-2,3 Fällen pro 100.000 Personen und Jahr ableiten (Bergamasco et al., 2019).

Zum Anteil der Patienten unter den inzidenten SSc-Erkrankten, die eine interstitielle Lungenerkrankung aufweisen, liegen keine ausreichenden Daten vor, die eine verlässliche Aussage zulassen.

Die Inzidenz wird im vorliegenden Dossier nicht zur Ableitung der Patientenzahlen im Anwendungsgebiet herangezogen.

Geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten der SSc und SSc-ILD

Geschlechtsspezifische Besonderheiten der SSc und SSc-ILD

Für die SSc existieren Unterschiede in der Erkrankungshäufigkeit hinsichtlich des Geschlechts. Frauen sind dabei häufiger von SSc betroffen als Männer. Die im Zuge einer Handsuche für die Fragestellung identifizierten für Europa relevanten Berichte sind in Tabelle 3-6 zusammengefasst.

Tabelle 3-6: Geschlechtsspezifische Prävalenz und Inzidenz der systemischen Sklerose

| Quelle | Land | Erkrankungshäufigkeit Frauen: Männer | Prävalenz Frauen:Männer (pro 100.000) | Inzidenz Frauen:Männer (pro 100.000) |
|--|--------------|--|--|---|
| (National Institute for Health Research, 2018) | UK | - | 4,8:1,3 | 0,6:0,1 |
| (Royle et al., 2018) | UK | 4,6-4,7:1 | 50,3:10,5 | 3,20:0,65 |
| (Piga et al., 2016) | Italien | 10,5:1 | 55,5:13,1 | k.A. |
| (Andreasson et al., 2014) | Schweden | 6:1 | 51,4:8,8 | 3,1:0,8 |
| (Strickland et al., 2013) | UK | 7,2:1 | k.A. | k.A. |
| (Hoffmann-Vold et al., 2012) | Norwegen | 3,8:1 | 15,6 (95% KI: [13,6: 17,8]): 4,2 (95% KI: [3,2: 5,4]) | k.A. |
| (Lo Monaco et al., 2011) | Italien | 9,7:1 | k.A. | k.A. |
| (Kaliterna et al., 2010) | Kroatien | 5,2:1 | k.A. | k.A. |
| (Arias-Nunez et al., 2008) | Spanien | 3,9:1 | k.A. | 3,5 (95% KI [2,3; 3,9]): 1,0 (95% KI [0,5; 1,4]) |
| (Czirjak et al., 2008) | Ungarn | 6,2:1 | k.A. | k.A. |
| (Alamanos et al., 2005) | Griechenland | 9:1 | 28,2:2,5 (95% KI [12,0-18,8]) | 1,9:0,2 (95% KI [0,2-2,0]) |
| (Le Guern et al., 2004) | Frankreich | 11,5:1 | k.A. | k.A. |

k.A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall

Das Verhältnis der Erkrankungshäufigkeit bei Frauen und Männern reicht somit von 3,9:1 bis 11,5:1, wobei Frauen deutlich häufiger betroffen sind. Für die geschlechtsspezifische Prävalenz ergibt sich für Frauen eine Spanne von 4,8-55,5 Fällen pro 100.000 Personen und für Männer von 1,3-13,1 Fällen pro 100.000 Personen. Hinsichtlich der geschlechtsspezifischen jährlichen Inzidenz der SSc lässt sich aus den Quellen eine Spanne von 0,6-3,3 Fällen pro 100.000 Personen für Frauen und von 0,1-1,0 Fällen pro 100.000 Personen für Männer ableiten.

Es konnten nur wenige Quellen identifiziert werden, welche Rückschlüsse auf die Häufigkeit des Auftretens einer ILD unter SSc-Patienten in Abhängigkeit des Geschlechts zulassen. In zwei Studien aus Spanien und Kanada fand sich jedoch ein häufigeres Auftreten einer ILD bei Männern (57% vs. 42% bzw. 41% vs. 33%) (Hussein et al., 2014; Freire et al., 2017).

Altersspezifische Besonderheiten der SSc und SSc-ILD

Die SSc tritt typischerweise im mittleren Alter auf. Die Autoren um Bergamasco et al., die in ihrer Analyse das durchschnittliche Alter bei Diagnosestellung aus sieben europäischen Erhebungen zur SSc gegenüberstellen, berichten diesbezüglich eine Spanne von 33,5-59,8 Jahren (Bergamasco et al., 2019). Die Daten einer der durch Bergamasco et al. diskutierten Studie deuten dabei auf ein niedrigeres Alter bei Frauen zum Zeitpunkt der Diagnose hin (49,2±15,7 vs. 58,9±13,5 Jahre) (Alamanos et al., 2005). Ein entsprechender Sachverhalt wurde in anderen Erhebungen jedoch nicht beobachtet (Czirjak et al., 2008; Hoffmann-Vold et al., 2012). Neben Bergamasco et al. existieren weitere Quellen, die mit einem typischen Erkrankungsalter von 25 und 55 Jahren eine ähnliche Spanne berichten (Mayes, 2003; Mayes et al., 2003; Steen & Medsger, 2007).

Weitere Daten stammen aus einer Untersuchung von Royle et al. zur Inzidenz und Prävalenz der SSc in Großbritannien im Zeitraum Januar 1994 bis Dezember 2013 (Royle et al., 2018). Grundlage der Erhebung war dabei eine Datenbasis von ca. 13 Mio. Personen aus dem Clinical Practice Research Datalink (CPRD). Dabei zeigte sich für die Inzidenz in der Altersgruppe der 55-69-Jährigen der höchste Wert. Die Punktprävalenz nahm unter den 70-84-Jährigen den höchsten Wert ein. Die Autoren der Studie merken dabei an, dass das berichtete Durchschnittsalter bei Diagnosestellung höher lag als in vergleichbaren Analysen. Als mögliche Ursachen werden ein vergleichsweise langer Zeitraum- zwischen dem Auftreten der ersten Symptome und der Diagnosestellung genannt, welcher durch das britische Gesundheitswesen begünstigt sein könnte. Als weiterer Grund wird eine verzögerte Aufnahme in den CPRD nach Diagnosestellung diskutiert. Auch die Evidenz zur Häufigkeit des Auftretens einer ILD unter SSc-Patienten in Abhängigkeit vom Alter war limitiert. Eine Auswertung der EUSTAR-Datenbank verglich die Häufigkeit der ILD zwischen Patienten, deren SSc vor bzw. ab dem 76. Lebensjahr aufgetreten war (Hugle et al., 2011). Dabei fanden sich keine auffälligen Unterschiede (<75 Jahre: 36,4% vs. ≥75 Jahre: 30,1%).

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 die Angabe von Quellen.

Zur Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz der SSc-ILD in Deutschland innerhalb der nächsten fünf Jahre konnten keine Daten gefunden werden.

Hinweise zur Entwicklung der Inzidenz der SSc in Europa stammen aus einer Untersuchung von Royle et al. in Großbritannien im Zeitraum Januar 1994 bis Dezember 2013 (Royle et al., 2018). Die Datenbasis der Erhebung bildeten ca. 13 Mio. Personen aus dem CPRD. Die jährliche Inzidenzrate von 1994 bis 2013 bewegte sich dabei zwischen 1,13 und 2,56 Fällen pro

100.000 Personen ohne erkennbaren Trend einer Zu- oder Abnahme (Abbildung 7). Daten einer weiteren Studie aus Dänemark mit 2778 Patienten mit Erstdiagnose SSc weisen hingegen auf eine leichte Zunahme der Inzidenz hin. So ergab sich für den Zeitraum von 1995 bis 2015 eine Zunahme des jährlichen Inzidenzratenverhältnis von 1,02 (95% KI 1,01–1,02) (Butt et al., 2018).

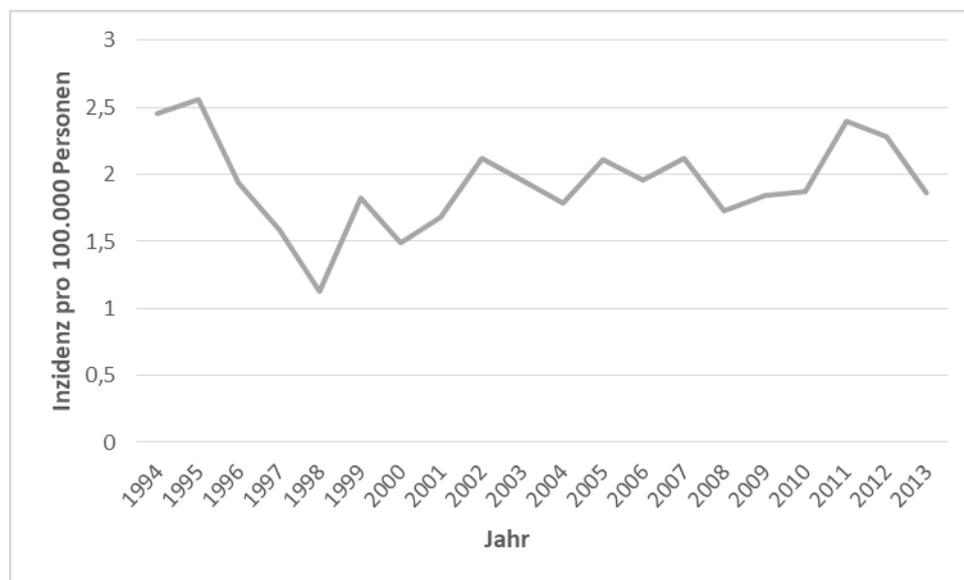


Abbildung 7: Entwicklung der Inzidenz der SSc in den Jahren 1994 bis 2013

Zur Entwicklung der Prävalenz wurden keine Daten identifiziert.

Eine Abschätzung der Entwicklung der Patientenzahlen im Anwendungsgebiet SSc-ILD für die nächsten fünf Jahre kann aufgrund dieser limitierten Datenlage nicht vorgenommen werden. Aufgrund der nicht ausreichenden Evidenzlage zur Entwicklung der SSc-ILD wird daher grundsätzlich von einer stabilen Prävalenz und Inzidenz ausgegangen (Tabelle 3-7).

Tabelle 3-7: Erwartete Prävalenz und Inzidenz der SSc-ILD in den nächsten fünf Jahren

| Population | Prävalenz pro 100.000 Personen | Inzidenz pro 100.000 Personenjahre |
|---|-----------------------------------|---------------------------------------|
| Erwachsene Patienten mit SSc-ILD in Deutschland (2021-2025) | 8,0 (0,4 – 17,6) ^a | k.A. ^b |
| <p>a: berechnet auf der Basis der Prävalenz der SSc: 26/100.000 (4–35/100.000) und dem Anteil der ILD bei SSc-Patienten von 30,9% (Spanne 9,5%-50,2%) (vgl. Absätze „Prävalenz der systemischen Sklerose“ und „Häufigkeit einer interstitiellen Lungenerkrankung bei Patienten mit systemischer Sklerose“). Quellen: (Deutsches Netzwerk für Systemische Sklerodermie 2020; Schulz et al., 2015; European Medicines Agency, 2016a; Hoffmann-Vold et al., 2019; Kreuter et al., 2019)</p> <p>b: Inzidenz der SSc: 0,37–1,94/100.000. Zum Anteil der ILD unter inzidenten SSc-Patienten liegen keine ausreichenden Daten vor, die eine verlässliche Aussage zulassen. Daher wurde keine Ableitung der Inzidenz der SSc-ILD vorgenommen (vgl. Absatz „Inzidenz der systemischen Sklerose in Deutschland“). Quellen: (National Institute for Health Research, 2018; Royle et al., 2018)</p> <p>ILD: Interstitial Lung Disease (Interstitielle Lungenerkrankung); k.A.: keine Angabe; SSc-ILD: Systemic Sclerosis associated interstitial Lung Disease (interstitielle Lungenerkrankung bei systemischer Sklerose)</p> | | |

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 3-8 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. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-8: 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, 2020) | 5.573 (262 bis 12.186) | 4.886 (230 bis 10.683) |
| GKV: Gesetzliche Krankenversicherung | | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. 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.

Anzahl der Patienten in der Zielpopulation und in der GKV-Zielpopulation

Zur Abschätzung der erwarteten Patientenzahlen im Anwendungsgebiet SSc-ILD wurden die oben berichtete Prävalenz der SSc sowie die Häufigkeit der interstitiellen Lungenerkrankung unter SSc-Patienten mit den jeweiligen Unsicherheitsspannen herangezogen (Tabelle 3-9). Die Berechnung erfolgte anhand nicht gerundeter Werte (Dietrich & Institut für evidenzbasierte Positionierung im Gesundheitswesen, 2020a; Dietrich & Institut für evidenzbasierte Positionierung im Gesundheitswesen, 2020b).

Häufigkeit der SSc (1. Schritt der Berechnung):

Wie oben dargestellt nehmen die Angaben zur Prävalenz eine breite Spanne ein. Aufgrund ihrer hohen Repräsentativität wurde für die Basisberechnung die vom ZI berichtete Prävalenz herangezogen (Tabelle 3-9; Zeile 6). Die Zahl basiert „auf den ambulanten vertragsärztlichen Abrechnungsdaten gemäß § 295 SGB V der Jahre 2008 bis 2011. In dieser Datengrundlage erfasst ist jede in der GKV-Versicherte Person mit mindestens einem Arztkontakt im vertragsärztlichen, ambulanten Versorgungssektor in Deutschland im entsprechenden Abrechnungszeitraum.“ (Schulz et al., 2015).

Um der breiten Spanne an Angaben aus anderen Quellen und auch Unsicherheiten in der ZI-Analyse (z. B. Diagnosestellung durch Ärzte, Ausschluss CREST, Alter der erhobenen Daten) Rechnung zu tragen, wurden zur Ermittlung einer Spanne als Minimalwert die Angabe des DNSS zum unteren Grenzwert (4/100.000; Zeile 7) (Deutsches Netzwerk für Systemische Sklerodermie 2020) und als Maximalwert Angaben der EMA zum oberen Grenzwert (35/100.000; Zeile 8) herangezogen, der in zahlreichen Orphan Drug Designations im Anwendungsgebiet der systemischen Sklerose – wie auch derjenigen von Nintedanib – zu finden ist (European Medicines, 2010; European Medicines Agency, 2011; European Medicines Agency, 2013; European Medicines Agency, 2014a; European Medicines Agency, 2014b; European Medicines Agency, 2015e; European Medicines Agency, 2015c; European Medicines Agency, 2015d; European Medicines Agency, 2015a; European Medicines Agency, 2015b; European Medicines Agency, 2016b; European Medicines Agency, 2016a; European Medicines Agency, 2017; European Medicines Agency, 2018).

Häufigkeit der SSc-ILD (2. Schritt der Berechnung):

Die Zahlenwerte für den Anteil der ILD-Patienten an den SSc-Patienten nehmen ebenfalls eine breite Spanne ein. Da es die für Deutschland repräsentativste Datenbasis darstellt, wurde als Grundlage für die Berechnung der ILD-Population die aktuelle identifizierte Auswertung des DNSS-Registers zur ILD herangezogen (Kreuter et al., 2019) (30,9%; Zeile 12). Aufgrund der Unsicherheiten insbesondere hinsichtlich Diagnostik und Fibrosierungsgrad wurde ergänzend als Minimalwert ein Anteil von 9,45% gemäß Hoffmann-Vold et al. 2019 zugrunde gelegt, welcher ausschließlich auf Patienten mit positivem HRCT-Befund und einer Fibrosierung >10% basiert und als Bezugsgröße alle SSc-Patienten in der Kohorte heranzieht (Zeile 13). Als Maximalwert wurde aus der gleichen Publikation der Wert von 50,15% herangezogen, welcher ebenfalls auf Patienten mit positivem HRCT-Befund basiert, jedoch den Fibrosierungsgrad nicht berücksichtigt und auf Patienten mit HRCT-Diagnostik bezogen ist (Zeile 14) (Hoffmann-Vold et al., 2019).

Aus der Modellierung ergeben sich **4.886 GKV-Patienten mit SSc-ILD** (Zeile 15) mit einer Spanne von **230 bis 10.683 Patienten** (Zeilen 16 und 17).

Die Berechnung der Anzahl an Patienten in der GKV in der Zielpopulation erfolgt auf Basis des Anteils GKV-Versicherter an der deutschen Gesamtbevölkerung. Die Anzahl gesetzlich Versicherter wurde für das Jahr 2018 mit 72.781.399 Versicherten angegeben (Bundesministerium für Gesundheit, 2019). Die GENESIS Datenbank des Statistischen Bundesamtes weist zum Stichtag 31.12.2018 einen Bevölkerungsstand von 83.019.213 aus (Zeile 1) (Statistisches Bundesamt, 2020). Hieraus ergibt sich ein geschätzter GKV-Anteil in Höhe von 87,7% für das Jahr 2018 (Zeile 3). Im Jahr 2018 waren 69.421.785 Personen im Alter ≥ 18 Jahre (Zeile 4) (Statistisches Bundesamt, 2020). Daraus ergibt sich eine Anzahl von 60.860.787 erwachsenen GKV-Versicherten in 2018 (Zeile 5).

Bezogen auf die Anzahl der erwachsenen Bevölkerung in Deutschland errechnet sich eine Zahl von 5.573 SSc-ILD Patienten (Spanne: **262 bis 12.186**; Zeilen 18 bis 20).

Tabelle 3-9: Schätzung der Prävalenz der SSc-ILD in Deutschland

| | Personengruppe | Personenzahl | Erläuterung / Berechnung / Quelle |
|----|--|--------------|--|
| 1 | Bevölkerung Deutschland | 83.019.213 | Stichtag 31.12.2018; (Statistisches Bundesamt, 2020) |
| 2 | Versicherte GKV | 72.781.399 | 2018; (Bundesministerium für Gesundheit, 2019) |
| 3 | Anteil GKV-Versicherter an Bundesbevölkerung | 87,7% | Verhältnis von Zeile 2 zu Zeile 1 |
| 4 | Bevölkerung Deutschland ≥ 18 Jahre | 69.421.785 | Stichtag 31.12.2018; (Statistisches Bundesamt, 2020) |
| 5 | Versicherte GKV ≥ 18 Jahre | 60.860.787 | berechnet auf der Grundlage der Zeilen 3 und 4 |
| 6 | Anteil Patienten mit SSc an Gesamtbevölkerung - Basiswert | 0,0260% | Prävalenz 25,97 pro 100.000 Einwohnern; ZI-Versorgungsanalyse (Schulz et al., 2015) |
| 7 | Anteil Patienten mit SSc an Gesamtbevölkerung - Minimalwert | 0,0040% | Prävalenz 4 pro 100.000 Einwohnern; (Deutsches Netzwerk für Systemische Sklerodermie 2020) |
| 8 | Anteil Patienten mit SSc an Gesamtbevölkerung - Maximalwert | 0,0350% | Prävalenz 35 pro 100.000 Einwohnern; (European Medicines Agency, 2016a) und weitere |
| 9 | Anzahl GKV-Patienten ≥ 18 Jahre mit SSc - Basiswert | 15.806 | berechnet auf der Grundlage der Zeilen 5 und 6 |
| 10 | Anzahl GKV-Patienten ≥ 18 Jahre mit SSc - Minimalwert | 2.434 | berechnet auf der Grundlage der Zeilen 5 und 7 |
| 11 | Anzahl GKV-Patienten ≥ 18 Jahre mit SSc - Maximalwert | 21.301 | berechnet auf der Grundlage der Zeilen 5 und 8 |
| 12 | Anteil Patienten mit ILD an SSc - Basiswert | 30,9% | DNSS-Register (Kreuter et al., 2019) |
| 13 | Anteil Patienten mit ILD an SSc - Minimalwert | 9,45% | (Hoffmann-Vold et al., 2019) (nur Patienten mit pos. HRCT-Befund; nur |

| | Personengruppe | Personenzahl | Erläuterung / Berechnung / Quelle |
|---|--|---------------------|---|
| | | | Fibrosierung >10%; bezogen auf alle SSc-Patienten in der Kohorte) |
| 14 | Anteil Patienten mit ILD an SSc - Maximalwert | 50,15% | (Hoffmann-Vold et al., 2019) (Patienten mit pos. HRCT-Befund; unabhängig vom Fibrosierungsgrad; bezogen auf Patienten mit HRCT- Diagnostik) |
| Zielpopulation GKV | | | |
| 15 | Anzahl GKV-Patienten mit SSc-ILD - Basiswert | 4.886 | berechnet auf der Grundlage der Zeilen 9 und 12 |
| 16 | Anzahl GKV-Patienten mit SSc-ILD - Minimalwert | 230 | berechnet auf der Grundlage der Zeilen 10 und 13 |
| 17 | Anzahl GKV-Patienten mit SSc-ILD - Maximalwert | 10.683 | berechnet auf der Grundlage der Zeilen 11 und 14 |
| Zielpopulation gesamt | | | |
| 18 | Anzahl Patienten mit SSc-ILD - Basiswert | 5.573 | berechnet auf der Grundlage der Zeilen 3 und 15 |
| 19 | Anzahl Patienten mit SSc-ILD - Minimalwert | 262 | berechnet auf der Grundlage der Zeilen 3 und 16 |
| 20 | Anzahl Patienten mit SSc-ILD - Maximalwert | 12.186 | berechnet auf der Grundlage der Zeilen 3 und 17 |
| ILD: Interstitial Lung Disease (Interstitielle Lungenerkrankung); SSc: Systemic Sclerosis (Systemische Sklerose); SSc-ILD: Systemic Sclerosis associated interstitial Lung Disease (interstitielle Lungenerkrankung bei systemischer Sklerose); | | | |

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 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 3-10: 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, 2020) | interstitielle Lungenerkrankung bei Erwachsenen mit systemischer Sklerose | nicht quantifizierbar | 4.886 (230 bis 10.683) |
| GKV: Gesetzliche Krankenversicherung | | | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 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 von einer Behandlung mit Nintedanib profitieren, entspricht die Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation. Die Herleitung des Ausmaßes des Zusatznutzens erfolgt in Modul 4, Abschnitt 4.4.2.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten 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

Quellen zur Beschreibung der Erkrankung und des therapeutischen Bedarfs stammen aus einer Handsuche in öffentlich zugänglichen Literaturdatenbanken (z. B. MEDLINE). Zudem wurden die Internetpräsenzen bzw. Datenbanken von Institutionen wie dem ACR, der EULAR und der EUSTAR durchsucht.

Grundlage von Aussagen zum Zulassungsstatus einzelner Wirkstoffe bildeten die jeweiligen Fachinformationen.

Prävalenz der SSc und SSc-ILD

Suchbegriffe und Suchalgorithmen

Die Recherchen wurden zwischen dem 24.1.2020 und dem 31.01.2020 durchgeführt und umfassten eine strukturierte Suche in der Datenbank MEDLINE (Plattform: Pubmed), eine Internetrecherche mit Hilfe von Google Scholar sowie die Suche auf einer Reihe von Webseiten öffentlicher Institutionen sowie Fachgesellschaften oder Patientenverbänden. Parallel dazu wurde eine Handsuche in den Referenzlisten durchgeführt.

Die in den Recherchen verwendeten Datenquellen sowie die Suchtermini und Filter der Suche in MEDLINE sind in Tabelle 3-11 bzw. Tabelle 3-12 dargestellt.

Tabelle 3-11: Datenquellen der Recherche

| Datenquelle | Beschreibung |
|---|---|
| Bibliographische Datenbank | MEDLINE (Suchoberfläche: PubMed) |
| Suchmaschine für die Internetrecherche | Google Scholar |
| Websites öffentlicher Institutionen | <ul style="list-style-type: none"> • G-BA: www.g-ba.de • Informationssystem der Gesundheitsberichterstattung des Bundes: www.gbe-bund.de • Robert Koch Institut (RKI): www.rki.de • EMA: www.ema.europa.eu/ • NICE: www.evidence.nhs.uk/ • Orphanet: www.orpha.net |
| Websites von Fachgesellschaften bzw. Patientenverbänden | <ul style="list-style-type: none"> • Deutsches Netzwerk für Systemische Sklerodermie: http://sklerodermie.info/ • EUSTAR: http://eustar.org/ • Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. (DGP): https://www.pneumologie.de/ |

| Datenquelle | Beschreibung |
|-------------|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> • Deutsche Lungenstiftung e. V.: https://lungenstiftung.de/ • Deutsches Zentrum für Lungenforschung: https://www.dzl.de/ • Lungeninformationsdienst: https://www.lungeninformationsdienst.de/ • Lungenärzte im Netz: https://www.lungenaerzte-im-netz.de/ • Deutsche Rheumaliga: https://www.rheuma-liga.de/ • Lungenfibrose e. V.: https://www.lungenfibrose.de/ • Schweizerische Gesellschaft für Pneumologie: http://www.pneumo.ch/de/ |

Tabelle 3-12: Suchtermini zur Recherche in der MEDLINE-Datenbank

| # | Suchbegriff | Suchalgorithmus |
|---|----------------------|--|
| 1 | Region | <ul style="list-style-type: none"> • (Albania OR Andorra OR Armenia OR Austria OR Azerbaijan OR Belarus OR Belgium OR Bosnia and Herzegovina OR Bulgaria OR Croatia OR Cyprus OR Czech Republic OR Denmark OR Estonia OR Finland OR France OR Georgia OR Germany OR Greece OR Hungary OR Iceland OR Ireland OR Italy OR Kazakhstan OR Latvia OR Liechtenstein OR Lithuania OR Luxembourg OR Malta OR Moldova OR Monaco OR Montenegro OR Netherlands OR North Macedonia OR Norway OR Poland OR Portugal OR Romania OR Russia OR San Marino OR Serbia OR Slovakia OR Slovenia OR Spain OR Sweden OR Switzerland OR Turkey OR Ukraine OR United Kingdom OR Vatican City) • Europe • Germany • Germany[MeSH Terms] • Europe[MeSH Terms] |
| 2 | Epidemiologie | <ul style="list-style-type: none"> • prevalence[MeSH Terms] • incidence[MeSH Terms] • prevalence • incidence |
| 3 | ILD | <ul style="list-style-type: none"> • lung disease, interstitial[MeSH Terms] • ILD • DPLD • "diffuse parenchymal lung disease" • "interstitial lung disease" • "lung impairment" • "lung involvement" • "pulmonary manifestation" |
| 4 | SSc | <ul style="list-style-type: none"> • scleroderma, systemic[MeSH Terms] • "systemic scleroderma" • SSc |

| | | |
|--|----------------|--|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • "systemic sclerosis" • "systemic scleroses" |
| 5 | SSc-ILD | <ul style="list-style-type: none"> • SSc-ILD • "Systemic Sclerosis Associated Interstitial Lung Disease" • "Interstitial Lung Disease in Systemic Sclerosis" • "Scleroderma-related Interstitial Lung Disease" • "Scleroderma-related Lung Fibrosis" • "Pulmonary Disease in Systemic Sclerosis" |
| <p>ILD: Interstitial Lung Disease (interstitielle Lungenerkrankung); MeSH: Medical Subject Heading; DPLD: Diffuse Parenchymal Lung Disease (diffuse parenchymale Lungenerkrankung); SSc: Systemic Sclerosis (systemische Sklerose); SSc-ILD: Systemic Sclerosis-associated Interstitial Lung Disease (interstitielle Lungenerkrankung bei systemischer Sklerose)</p> | | |

Für die Recherche in MEDLINE (Plattform: Pubmed) wurden die Suchbegriffe der einzelnen Themenblöcke jeweils mit ODER verknüpft. Der Themenblock #3 wurde mit dem Themenblock #4 mit UND verknüpft und in einem weiteren Schritt ebenso wie Themenblock #5 mit #2 sowie in der Folge mit #1 mit UND verknüpft. Im letzten Schritt erfolgte eine ODER-Verknüpfung aller Themenblöcke und eine Eingrenzung auf Publikationen aus den Jahren ab 2010.

Die Suche auf Google Scholar fokussierte auf epidemiologische Angaben zur SSc und SSc-ILD. Dabei wurden die Begriffe „Systemic Scleroderma“, „Systemic Sclerosis“, „SSc-ILD“, „Sklerodermie“, „systemische Sklerose“ jeweils mit den Termini „Inzidenz“, „incidence“, „Prävalenz“, „prevalence“ und „Epidemiologie“ bzw. „epidemiology“ verknüpft. Die Ergebnisse wurden nach Relevanz sortiert und jeweils die 20 ersten Treffer der einzelnen Suchen auf Relevanz geprüft.

Für die Suche auf den Websites öffentlicher Institutionen, von Fachgesellschaften bzw. Patientenverbänden wurden die Suchkriterien auf die entsprechenden Suchoberflächen angepasst. Für die Suche auf deutschsprachigen Websites wurden die Suchbegriffe „SSc-ILD“, „Sklerodermie“ und „systemische Sklerose“ herangezogen. Auf englischsprachigen Websites wurde nach den Termini "systemic scleroderma", "systemic sclerosis" und „SSc-ILD“ gesucht. Im Fall hoher Trefferzahlen (>100) wurde mit den Begriffen „Epidemiologie“ bzw. „prevalence“ verknüpft.

Für die Suche nach relevanten Publikationen wurden Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 3-2) festgelegt, um ein systematisches Vorgehen der Selektion der Publikationen zu gewährleisten.

Selektion relevanter Publikationen

Die Recherche in MEDLINE wurde am 24.01.2020 durchgeführt und ergab 311 Treffer. Auf Basis von Titel und Abstract konnten 208 Treffer ausgeschlossen werden. 103 Publikationen wurden im Volltext gescreent. Von diesen konnten 35 Originalerhebungen eingeschlossen werden.

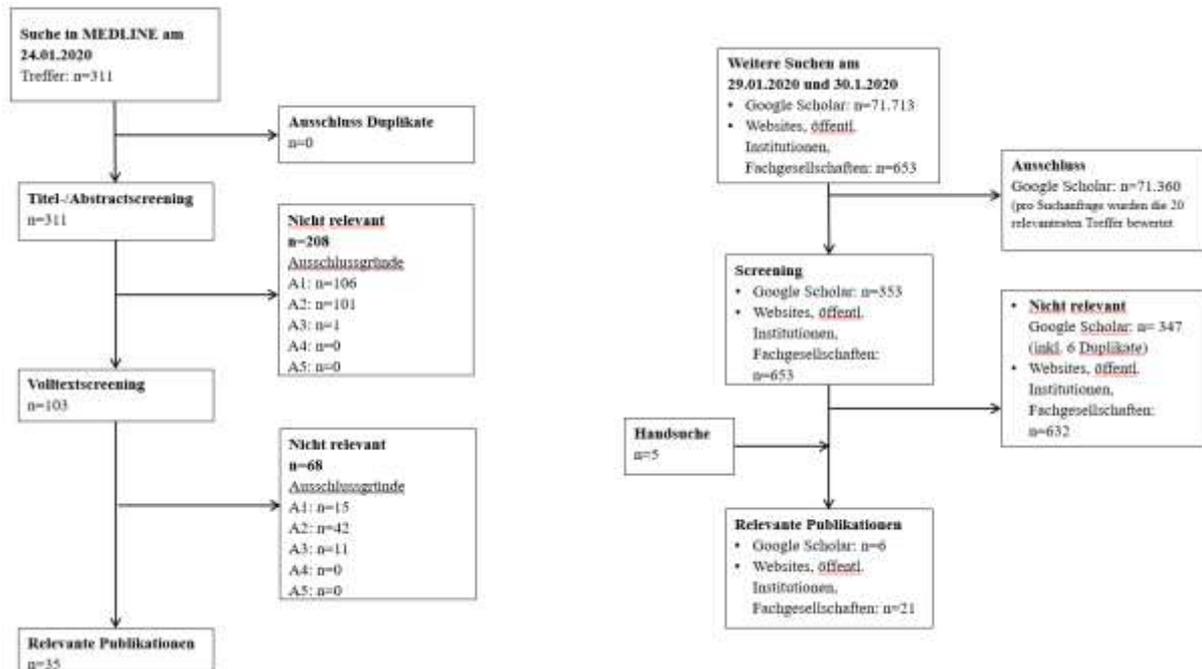


Abbildung 8 fasst die Trefferzahlen sowie die Relevanzbewertung im Zuge der Selektion für das vorliegende Dossier zusammen.

Die Suche mittels Google Scholar wurde am 29.01.2020 durchgeführt und lieferte sehr hohe Trefferzahlen. Wie oben dargestellt, wurden je Recherche daher die 20 relevantesten Treffer gesichtet. Über die Publikationen aus der Suche in MEDLINE hinausgehend, konnten aus der Suche mittels Google Scholar sechs weitere Quellen identifiziert werden.

Die weiteren Internetsuchen auf den Internetpräsenzen öffentlicher Institutionen, Fachgesellschaften und Patientenorganisationen wurden am 30.01.2020 durchgeführt und führten zu 21 weiteren relevante Quellen, welche noch nicht im Zuge der anderen Recherchen identifiziert wurden.

Aus der Handsuche in den Referenzlisten identifizierter relevanter Quellen ergaben sich vier weitere relevante Publikationen.

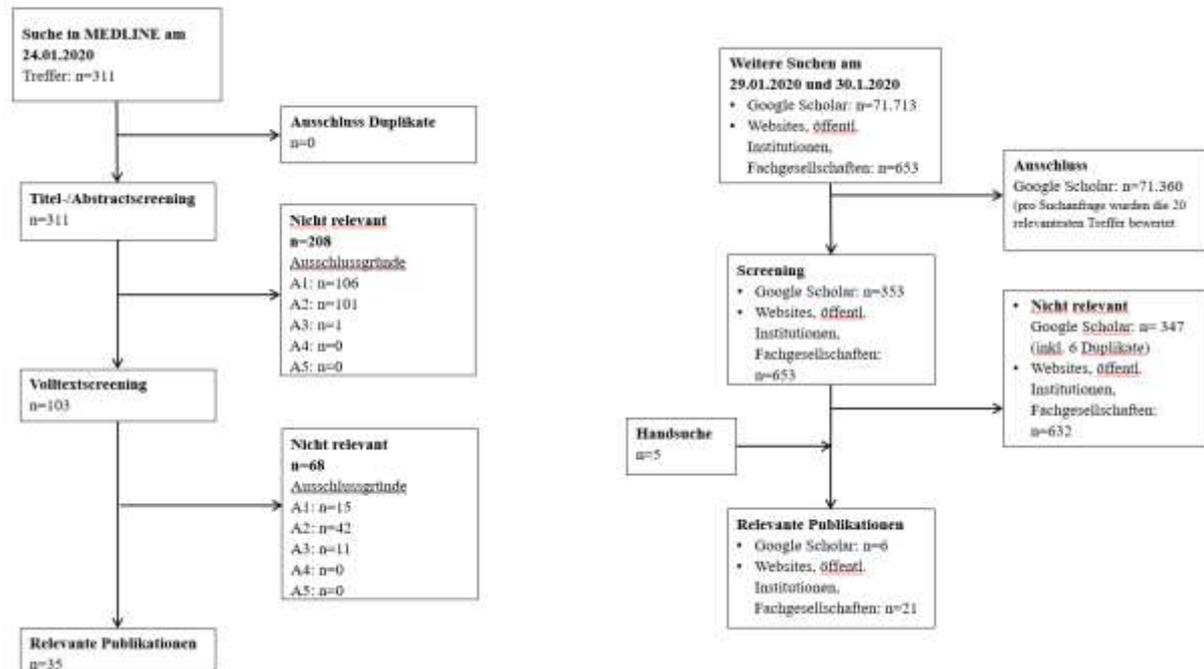


Abbildung 8: Flow-Charts zur Suche nach Publikationen zur Prävalenz der SSc und SSc-ILD

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.

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. Adler, S., Huscher, D., Siegert, E., Allanore, Y., Czirjak, L., DelGaldo, F., et al. 2018. Systemic sclerosis associated interstitial lung disease - individualized immunosuppressive therapy and course of lung function: results of the EUSTAR group. *Arthritis Res Ther*, 20(1), 17.
2. Alamanos, Y., Tsifetaki, N., Voulgari, P. V., Siozos, C., Tsamandouraki, K., Alexiou, G. A., et al. 2005. Epidemiology of systemic sclerosis in northwest Greece 1981 to 2002. *Semin Arthritis Rheum*, 34(5), 714-20.
3. Alba, M. A., Velasco, C., Simeon, C. P., Fonollosa, V., Trapiella, L., Egurbide, M. V., et al. 2014. Early- versus late-onset systemic sclerosis: differences in clinical presentation and outcome in 1037 patients. *Medicine (Baltimore)*, 93(2), 73-81.
4. Andreasson, K., Saxne, T., Bergknut, C., Hesselstrand, R. & Englund, M. 2014. Prevalence and incidence of systemic sclerosis in southern Sweden: population-based

- data with case ascertainment using the 1980 ARA criteria and the proposed ACR-EULAR classification criteria. *Ann Rheum Dis*, 73(10), 1788-92.
5. Andréasson, K., Alrawi, Z., Persson, A., Jonsson, G. & Marsal, J. 2016. Intestinal dysbiosis is common in systemic sclerosis and associated with gastrointestinal and extraintestinal features of disease. *Arthritis research & therapy*, 18(1), 278.
 6. Arias-Nunez, M. C., Llorca, J., Vazquez-Rodriguez, T. R., Gomez-Acebo, I., Miranda-Filloy, J. A., Martin, J., et al. 2008. Systemic sclerosis in northwestern Spain: a 19-year epidemiologic study. *Medicine (Baltimore)*, 87(5), 272-80.
 7. Assassi, S., Sharif, R., Lasky, R. E., McNearney, T. A., Estrada, Y. M. R. M., Draeger, H., et al. 2010. Predictors of interstitial lung disease in early systemic sclerosis: a prospective longitudinal study of the GENISOS cohort. *Arthritis Res Ther*, 12(5), R166.
 8. Bergamasco, A., Hartmann, N., Wallace, L. & Verpillat, P. 2019. Epidemiology of systemic sclerosis and systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Clin Epidemiol*, 11, 257-73.
 9. Beyer, C., Huscher, D., Ramming, A., Bergmann, C., Avouac, J., Guiducci, S., et al. 2018. Elevated serum levels of sonic hedgehog are associated with fibrotic and vascular manifestations in systemic sclerosis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 77(4), 626-8.
 10. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2020. Fachinformation Ofev®.
 11. Bonifazi, M., Sverzellati, N., Negri, E., Pomponio, G., Seletti, V., Bonini, M., et al. 2019. Increased prevalence of small airways dysfunction in patients with systemic sclerosis as determined by impulse oscillometry. *Rheumatology (Oxford, England)*.
 12. Borie, R., Crestani, B., Dieude, P., Nunes, H., Allanore, Y., Kannengiesser, C., et al. 2013. The MUC5B variant is associated with idiopathic pulmonary fibrosis but not with systemic sclerosis interstitial lung disease in the European Caucasian population. *PLoS One*, 8(8), e70621.
 13. Bossini-Castillo, L., Simeon, C. P., Beretta, L., Broen, J., Vonk, M. C., Callejas, J. L., et al. 2012. KCNA5 gene is not confirmed as a systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension genetic susceptibility factor. *Arthritis research & therapy*, 14(6), R273.
 14. Bragazzi, N. L., Watad, A., Gizunterman, A., McGonagle, D., Mahagna, H., Comaneshter, D., et al. 2019. The burden of depression in systemic sclerosis patients: a nationwide population-based study. *J Affect Disord*, 243, 427-31.
 15. Bundesministerium für Gesundheit. 2019. Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2018 (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13) Stand: 18. März Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2018.pdf [Zugriff am: 04.06.2020]
 16. Butt, S. A., Jeppesen, J. L., Fuchs, C., Mogensen, M., Engelhart, M., Torp-Pedersen, C., et al. 2018. Trends in incidence, mortality, and causes of death associated with systemic sclerosis in Denmark between 1995 and 2015: a nationwide cohort study. *BMC Rheumatol*, 2, 36.
 17. Callejas-Moraga, E. L., Guillen-Del-Castillo, A., Marin-Sanchez, A. M., Roca-Herrera, M., Balada, E., Tolosa-Vilella, C., et al. 2019. Clinical features of systemic sclerosis patients with anti-RNA polymerase III antibody in a single centre in Spain. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 37 Suppl 119(4), 41-8.

18. Cappelli, S., Bellando Randone, S., Camiciottoli, G., De Paulis, A., Guiducci, S. & Matucci-Cerinic, M. 2015. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: where do we stand? *European Respiratory Review*, 24(137), 411-9.
19. Corallo, C., Fioravanti, A., Tenti, S., Pecetti, G., Nuti, R. & Giordano, N. 2019. Sarcopenia in systemic sclerosis: the impact of nutritional, clinical, and laboratory features. *Rheumatology international*, 39(10), 1767-75.
20. Cottin, V. & Brown, K. K. 2019. Interstitial lung disease associated with systemic sclerosis (SSc-ILD). *Respir Res*, 20(1), 13.
21. Crincoli, V., Fatone, L., Fanelli, M., Rotolo, R. P., Chialà, A., Favia, G., et al. 2016. Orofacial Manifestations and Temporomandibular Disorders of Systemic Scleroderma: An Observational Study. *International journal of molecular sciences*, 17(7).
22. Czirjak, L., Kumanovics, G., Varju, C., Nagy, Z., Pakozdi, A., Szekanecz, Z., et al. 2008. Survival and causes of death in 366 Hungarian patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*, 67(1), 59-63.
23. Denton, C. P. & Khanna, D. 2017. Systemic sclerosis. *Lancet*, 390(10103), 1685-99.
24. Denton, C. P., Wells, A.U., Coghlan, J.G., 2018. Major lung complications of systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol*, 14, 511–27.
25. Deutsche Rheuma-Liga 2011. Systemische Sklerose (Sklerodermie).
26. Deutsches Netzwerk für Systemische Sklerodermie 2020. Patienteninformation. Verfügbar unter: <http://sklerodermie.info/patienteninformation/> [Zugriff am: 07.02.2020]
27. Dietrich, S. & Institut für evidenzbasierte Positionierung im Gesundheitswesen 2020a. Epidemiologie der mit systemischer Sklerose assoziierte interstitiellen Lungenerkrankung (SSc-ILD) - Berechnungen.
28. Dietrich, S. & Institut für evidenzbasierte Positionierung im Gesundheitswesen 2020b. Epidemiologie der mit systemischer Sklerose assoziierte interstitiellen Lungenerkrankung (SSc-ILD) - Gutachten.
29. Distler, J. H. W., Gyorfi, A. H., Ramanujam, M., Whitfield, M. L., Konigshoff, M. & Lafyatis, R. 2019. Shared and distinct mechanisms of fibrosis. *Nat Rev Rheumatol*, 15(12), 705-30.
30. Dougherty, D. H., Kwakkenbos, L., Carrier, M. E., Salazar, G., Assassi, S., Baron, M., et al. 2018. The Scleroderma Patient-Centered Intervention Network Cohort: baseline clinical features and comparison with other large scleroderma cohorts. *Rheumatology (Oxford)*, 57(9), 1623-31.
31. Elhai, M., Avouac, J., Walker, U. A., Matucci-Cerinic, M., Riemekasten, G., Airo, P., et al. 2016. A gender gap in primary and secondary heart dysfunctions in systemic sclerosis: a EUSTAR prospective study. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 75(1), 163-9.
32. European Medicines Agency. 2010. Public summary of opinion on orphan designation Peptide 144 TGF-beta1-inhibitor (TSLDASIIWAMMQN) for the treatment of systemic sclerosis. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/05/326-public-summary-positive-opinion-orphan-designation-peptide-144-tgf-beta1-inhibitor_en.pdf [Zugriff am: 06.02.2020]
33. European Medicines Agency. 2011. Public summary of opinion on orphan designation Paquinimod for the treatment of systemic sclerosis. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/10/836-public->

- [summary-opinion-orphan-designation-paquinimod-treatment-systemic-sclerosis_en.pdf](#) [Zugriff am: 06.02.2020]
34. European Medicines Agency. 2013. Public summary of opinion on orphan designation Terguride for the treatment of systemic sclerosis. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/17/1933-public-summary-opinion-orphan-designation-1r6r-3-benzylamine-6-hydroxy-3-methyl-4-pentyl-6-prop_en.pdf [Zugriff am: 06.02.2020]
35. European Medicines Agency. 2014a. Public summary of opinion on orphan designation Bosentan for treatment of systemic sclerosis. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/03/139-public-summary-positive-opinion-orphan-designation-bosentan-treatment-systemic-sclerosis_en.pdf [Zugriff am: 06.02.2020]
36. European Medicines Agency. 2014b. Public summary of opinion on orphan designation Riociguat for the treatment of systemic sclerosis. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/14/1299-public-summary-opinion-orphan-designation-riociguat-treatment-systemic-sclerosis_en-0.pdf [Zugriff am: 06.02.2020]
37. European Medicines Agency. 2015a. Public summary of opinion on orphan designation Nitroglycerin for the treatment of systemic sclerosis. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/15/1435-public-summary-opinion-orphan-designation-nitroglycerin-treatment-systemic-sclerosis_en.pdf [Zugriff am: 06.02.2020]
38. European Medicines Agency. 2015b. Public summary of opinion on orphan designation Pomalidomide for the treatment of systemic sclerosis. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/12/986-public-summary-opinion-orphan-designation-pomalidomide-treatment-systemic-sclerosis_en.pdf [Zugriff am: 06.02.2020]
39. European Medicines Agency. 2015c. Public summary of opinion on orphan designation 2-(2-chlorophenyl)-4-[3-(dimethylamino)phenyl]-5-methyl-1H-pyrazolo[4,3-C]pyridine-3,6(2H,5H)-dione for the treatment of systemic sclerosis. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/15/1559-public-summary-opinion-orphan-designation-2-2-chlorophenyl-4-3-dimethylaminophenyl-5-methyl-1h_en.pdf [Zugriff am: 06.02.2020]
40. European Medicines Agency. 2015d. Public summary of opinion on orphan designation Humanised IgG1 monoclonal antibody against human eotaxin-2 for the treatment of systemic sclerosis. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/14/1371-public-summary-opinion-orphan-designation-humanised-igg1-monoclonal-antibody-against-human_en.pdf [Zugriff am: 06.02.2020]
41. European Medicines Agency. 2015e. Public summary of opinion on orphan designation 1-(6-Benzothiazolylsulfonyl)-5-chloro-1H-indole-2-butanoic acid for the treatment of systemic sclerosis. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/14/1361-public-summary-opinion-orphan-designation-1-6-benzothiazolylsulfonyl-5-chloro-1h-indole-2_en.pdf [Zugriff am: 06.02.2020]
42. European Medicines Agency. 2016a. Public summary of opinion on orphan designation Nintedanib for the treatment of systemic sclerosis. 22 September 2016 EMA/COMP/512680/2016 Committee for Orphan Medicinal Products [Online].

- Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3161724> [Zugriff am: 06.02.2020]
43. European Medicines Agency. 2016b. Public summary of opinion on orphan designation Autologous stromal vascular cell fraction from adipose tissue for the treatment of systemic sclerosis. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/16/1643-public-summary-opinion-orphan-designation-autologous-stromal-vascular-cell-fraction-adipose_en.pdf [Zugriff am: 06.02.2020]
 44. European Medicines Agency. 2017. Public summary of opinion on orphan designation (6aR, 10aR)-3-(1',1'-dimethylheptyl)-delta-8-tetrahydro-cannabinol-9-carboxylic acid for the treatment of systemic sclerosis. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/16/1808-public-summary-opinion-orphan-designation-6ar-10ar-3-11-dimethylheptyl-delta-8-tetrahydro_en.pdf [Zugriff am: 06.02.2020]
 45. European Medicines Agency. 2018. Public summary of opinion on orphan designation (1'R,6'R)-3-(benzylamine)-6-hydroxy-3'-methyl-4-pentyl-6'-(prop-1-en-2-yl)-[1,1'-bi(cyclohexane)]-2',3,6-triene-2,5-dione for the treatment of systemic sclerosis. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/17/1933-public-summary-opinion-orphan-designation-1r6r-3-benzylamine-6-hydroxy-3-methyl-4-pentyl-6-prop_en.pdf [Zugriff am: 06.02.2020]
 46. Fernandez-Codina, A., Walker, K. M., Pope, J. E. & Scleroderma Algorithm, G. 2018. Treatment Algorithms for Systemic Sclerosis According to Experts. *Arthritis Rheumatol*, 70(11), 1820-8.
 47. Ferri, C., Valentini, G., Cozzi, F., Sebastiani, M., Michelassi, C., La Montagna, G., et al. 2002. Systemic sclerosis: demographic, clinical, and serologic features and survival in 1,012 Italian patients. *Medicine (Baltimore)*, 81(2), 139-53.
 48. Fett, N. 2013. Scleroderma: nomenclature, etiology, pathogenesis, prognosis, and treatments: facts and controversies. *Clin Dermatol*, 31(4), 432-7.
 49. Fischer, A., Kong, A. M., Swigris, J. J., Cole, A. L. & Raimundo, K. 2018. All-cause Healthcare Costs and Mortality in Patients with Systemic Sclerosis with Lung Involvement. *J Rheumatol*, 45(2), 235-41.
 50. Frantz, C., Huscher, D., Avouac, J., Hachulla, E., Balbir-Gurman, A., Riemekasten, G., et al. 2020. Outcomes of limited cutaneous systemic sclerosis patients: Results on more than 12,000 patients from the EUSTAR database. *Autoimmunity reviews*, 19(2), 102452.
 51. Freire, M., Rivera, A., Sopena, B., Tolosa Vilella, C., Guillen-Del Castillo, A., Colunga Arguelles, D., et al. 2017. Clinical and epidemiological differences between men and women with systemic sclerosis: a study in a Spanish systemic sclerosis cohort and literature review. *Clin Exp Rheumatol*, 35 Suppl 106(4), 89-97.
 52. Garen, T., Lerang, K., Hoffmann-Vold, A. M., Andersson, H., Midtvedt, O., Brunborg, C., et al. 2019. Mortality and causes of death across the systemic connective tissue diseases and the primary systemic vasculitides. *Rheumatology (Oxford)*, 58(2), 313-20.
 53. Guler, S. A., Winstone, T. A., Murphy, D., Hague, C., Soon, J., Sulaiman, N., et al. 2018. Does Systemic Sclerosis-associated Interstitial Lung Disease Burn Out? Specific Phenotypes of Disease Progression. *Ann Am Thorac Soc*, 15(12), 1427-33.
 54. Hachulla, E. & Launay, D. 2011. Diagnosis and classification of systemic sclerosis. *Clin Rev Allergy Immunol*, 40(2), 78-83.

55. Hao, Y., Hudson, M., Baron, M., Carreira, P., Stevens, W., Rabusa, C., et al. 2017. Early Mortality in a Multinational Systemic Sclerosis Inception Cohort. *Arthritis Rheumatol*, 69(5), 1067-77.
56. Hoffmann-Vold, A.-M., Midtvedt, O., Tennoe, A. H., Garen, T., Lund, M. B., Aalokken, T. M., et al. 2017. Cardiopulmonary Disease Development in Anti-RNA Polymerase III-positive Systemic Sclerosis: Comparative Analyses from an Unselected, Prospective Patient Cohort. *The Journal of rheumatology*, 44(4), 459-65.
57. Hoffmann-Vold, A.-M., Maher, T. M., Philpot, E. E., Ashrafzadeh, A., Barake, R., Barsotti, S., et al. 2020. The identification and management of interstitial lung disease in systemic sclerosis: evidence-based European consensus statements. *The Lancet Rheumatology*, 2(2), e71-e83.
58. Hoffmann-Vold, A. M., Midtvedt, O., Molberg, O., Garen, T. & Gran, J. T. 2012. Prevalence of systemic sclerosis in south-east Norway. *Rheumatology (Oxford)*, 51(9), 1600-5.
59. Hoffmann-Vold, A. M., Molberg, O., Midtvedt, O., Garen, T. & Gran, J. T. 2013. Survival and causes of death in an unselected and complete cohort of Norwegian patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol*, 40(7), 1127-33.
60. Hoffmann-Vold, A. M., Fretheim, H., Halse, A. K., Seip, M., Bitter, H., Wallenius, M., et al. 2019. Tracking Impact of Interstitial Lung Disease in Systemic Sclerosis in a Complete Nationwide Cohort. *Am J Respir Crit Care Med*.
61. Hugel, T., Schuetz, P., Daikeler, T., Tyndall, A., Matucci-Cerinic, M., Walker, U. A., et al. 2011. Late-onset systemic sclerosis--a systematic survey of the EULAR scleroderma trials and research group database. *Rheumatology (Oxford)*, 50(1), 161-5.
62. Hunzelmann, N. 2013. Systemische Sklerodermie. *Hautarzt*, 64(4), 299-312.
63. Hunzelmann, N. 2018. Aktuelle Therapie der systemischen Sklerodermie. *Hautarzt*, 69(11), 901-7.
64. Hunzelmann N., K. T. 2017. Sklerodermie. In: Plewig G., R. T., Kaufmann R., Hertl M., (Hrsg.) *Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Reference Medizin.
65. Hussein, H., Lee, P., Chau, C. & Johnson, S. R. 2014. The effect of male sex on survival in systemic sclerosis. *J Rheumatol*, 41(11), 2193-200.
66. Janto, A., Triantafyllias, K. & Schwarting, A. 2019. Einfluss der Zeitdauer bis zur Diagnose einer systemischen Sklerose auf Lungenfunktion und Komorbiditäten: eine präklinische und klinische Analyse. *Zeitschrift für Rheumatologie* ([Epub ahead of print]).
67. Johnson, S. R., Soowamber, M. L., Fransen, J., Khanna, D., Van Den Hoogen, F., Baron, M., et al. 2017. There is a need for new systemic sclerosis subset criteria. A content analytic approach. *Scand J Rheumatol*, 47(1), 62-70.
68. Kaliterna, D. M., Radic, M. & Pavic, A. 2010. [Incidence, prevalence and disease characteristics of systemic sclerosis in Split-Dalmatia County]. *Reumatizam*, 57(2), 94-8.
69. Khanna, D., Furst, D. E., Clements, P. J., Allanore, Y., Baron, M., Czirjak, L., et al. 2017. Standardization of the modified Rodnan skin score for use in clinical trials of systemic sclerosis. *J Scleroderma Relat Disord*, 2(1), 11-8.
70. Knoop, H., Arinir, U., Kreuter, A., Walther, J. W., Schultze-Werninghaus, G. & Rohde, G. 2009. Lungenbeteiligung bei systemischer Sklerodermie. *Pneumologie*, 63(9), 497-507.

71. Kowal-Bielecka, O., Fransen, J., Avouac, J., Becker, M., Kulak, A., Allanore, Y., et al. 2017. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*, 76(8), 1327-39.
72. Kranenburg, P., van den Hombergh, W. M. T., Knaapen-Hans, H. K. A., van den Hoogen, F. H. J., Fransen, J. & Vonk, M. C. 2016. Survival and organ involvement in patients with limited cutaneous systemic sclerosis and anti-topoisomerase-I antibodies: determined by skin subtype or auto-antibody subtype? A long-term follow-up study. *Rheumatology (Oxford, England)*, 55(11), 2001-8.
73. Kreuter, M., Bonella, F., Blank, N., Siegert, E., Henes, J., Worm, M., et al. 2018. Significance of pulmonary involvement in systemic sclerosis (SSc)– data from the German SSc-network. *Eur Respir J*(52), PA3657.
74. Kreuter, M., Bonella, F., Blank, N., Siegert, E., Henes, J., Worm, M., et al. 2019. Predictors for the development of systemic sclerosis associated interstitial lung disease (SSc-ILD) -data from the German SSc-network-. *Presented at the American Thoracic Society Conference*.
75. Lambrecht, S., Smith, V., Wilde, K., Coudenys, J., Decuman, S., Deforce, D., et al. 2014. Growth differentiation factor 15, a marker of lung involvement in systemic sclerosis, is involved in fibrosis development but is not indispensable for fibrosis development. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)*, 66(2), 418-27.
76. Le Guern, V., Mahr, A., Mouthon, L., Jeanneret, D., Carzon, M. & Guillevin, L. 2004. Prevalence of systemic sclerosis in a French multi-ethnic county. *Rheumatology (Oxford)*, 43(9), 1129-37.
77. Lewandowska, K., Ciurzynski, M., Gorska, E., Bienias, P., Irzyk, K., Siwicka, M., et al. 2013. Antiendothelial cells antibodies in patients with systemic sclerosis in relation to pulmonary hypertension and lung fibrosis. *Advances in experimental medicine and biology*, 756, 147-53.
78. Lo Monaco, A., Bruschi, M., La Corte, R., Volpinari, S. & Trotta, F. 2011. Epidemiology of systemic sclerosis in a district of northern Italy. *Clin Exp Rheumatol*, 29(2 Suppl 65), S10-4.
79. Lynch, J. P., 3rd & McCune, W. J. 1997. Immunosuppressive and cytotoxic pharmacotherapy for pulmonary disorders. *Am J Respir Crit Care Med*, 155(2), 395-420.
80. Marangoni, R. G., Korman, B. D., Allanore, Y., Dieude, P., Armstrong, L. L., Rzhetskaya, M., et al. 2015. A candidate gene study reveals association between a variant of the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma (PPAR-gamma) gene and systemic sclerosis. *Arthritis research & therapy*, 17, 128.
81. Mayes, M. D. 2003. Scleroderma epidemiology. *Rheum Dis Clin North Am*, 29(2), 239-54.
82. Mayes, M. D., Lacey, J. V., Jr., Beebe-Dimmer, J., Gillespie, B. W., Cooper, B., Laing, T. J., et al. 2003. Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population. *Arthritis Rheum*, 48(8), 2246-55.
83. Mayes, M. D., Varga, J., Buch, M. H. & Seibold, J. R. 2008. Systemic Sclerosis. In: Klippel, J. H., Stone, J. H., Crofford, L. e. J. & White, P. H. (Hrsg.) *Primer on the Rheumatic Diseases*. xxx: Springer-Verlag.
84. Meyer, O., Chaisemartin, L., Nicaise-Roland, P., Cabane, J., Tubach, F., Dieude, P., et al. 2010. Anti-RNA polymerase III antibody prevalence and associated clinical manifestations in a large series of French patients with systemic sclerosis: a cross-sectional study. *The Journal of rheumatology*, 37(1), 125-30.

85. Moinzadeh, P., Aberer, E., Ahmadi-Simab, K., Blank, N., Distler, J. H., Fierlbeck, G., et al. 2015. Disease progression in systemic sclerosis-overlap syndrome is significantly different from limited and diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*, 74(4), 730-7.
86. Morrisroe, K., Hudson, M., Baron, M., de Vries-Bouwstra, J., Carreira, P. E., Wuttge, D. M., et al. 2018. Determinants of health-related quality of life in a multinational systemic sclerosis inception cohort. *Clin Exp Rheumatol*, 36 Suppl 113(4), 53-60.
87. National Health Service 2017. Clinical Commissioning Policy: Rituximab for connective tissue disease associated with interstitial lung disease.
88. National Institute for Health Research 2018. Innovation Observatory Evidence Briefing: January 2018 - Nintedanib for Systemic Sclerosis Associated Interstitial Lung Disease.
89. Nicolosi, P. A., Tombetti, E., Maugeri, N., Rovere-Querini, P., Brunelli, S. & Manfredi, A. A. 2016. Vascular Remodelling and Mesenchymal Transition in Systemic Sclerosis. *Stem Cells Int*, 2016, 4636859.
90. Orphanet 2020. Systemische Sklerodermie - ORPHA:90291.
91. Panopoulos, S., Bournia, V.-K., Konstantonis, G., Fragiadaki, K., Sfikakis, P. P. & Tektonidou, M. G. 2018. Predictors of morbidity and mortality in early systemic sclerosis: Long-term follow-up data from a single-centre inception cohort. *Autoimmunity reviews*, 17(8), 816-20.
92. Panopoulos, S. T., Bournia, V.-K. & Sfikakis, P. P. 2013. Is vasculopathy associated with systemic sclerosis more severe in men? *The Journal of rheumatology*, 40(1), 46-51.
93. Peytrignet, S., Denton, C. P., Lunt, M., Hesselstrand, R., Mouthon, L., Silman, A., et al. 2018. Disability, fatigue, pain and their associates in early diffuse cutaneous systemic sclerosis: the European Scleroderma Observational Study. *Rheumatology (Oxford)*, 57(2), 370-81.
94. Piga, M., Casula, L., Sanna, S., Perra, D., Floris, A., Antonelli, A., et al. 2016. Population-based analysis of hospitalizations for patients with systemic sclerosis in a West-European region over the period 2001-2012. *Rheumatol Int*, 36(1), 73-81.
95. Plastiras, S. C., Karadimitrakis, S. P., Ziakas, P. D., Vlachoyiannopoulos, P. G., Moutsopoulos, H. M. & Tzelepis, G. E. 2006. Scleroderma lung: initial forced vital capacity as predictor of pulmonary function decline. *Arthritis Rheum*, 55(4), 598-602.
96. Priora, M., Manetta, T., Scarati, M., Parisi, S., Lagana, A., Peroni, C. L., et al. 2018. Serological and clinical profile of systemic sclerosis: analysis in a cohort of patients from a single center in Northern Italy. *Giornale italiano di dermatologia e venereologia : organo ufficiale, Societa italiana di dermatologia e sifilografia*, 153(1), 33-8.
97. Reiserter, S., Molberg, O., Gunnarsson, R., Lund, M. B., Aalokken, T. M., Aukrust, P., et al. 2015. Associations between circulating endostatin levels and vascular organ damage in systemic sclerosis and mixed connective tissue disease: an observational study. *Arthritis research & therapy*, 17, 231.
98. Riemekasten, G. 2019. Fortschritte bei der Systemischen Sklerose. *Dtsch Med Wochenschr*, 144(3), 189-93.
99. Royle, J. G., Lanyon, P. C., Grainge, M. J., Abhishek, A. & Pearce, F. A. 2018. The incidence, prevalence, and survival of systemic sclerosis in the UK Clinical Practice Research Datalink. *Clin Rheumatol*, 37(8), 2103-11.

100. Ryerson, C. J. & Collard, H. R. 2013. Update on the diagnosis and classification of ILD. *Curr Opin Pulm Med*, 19(5), 453-9.
101. Sanchez-Cano, D., Ortego-Centeno, N., Callejas, J. L., Fonollosa Pla, V., Rios-Fernandez, R., Tolosa-Vilella, C., et al. 2018. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: data from the spanish scleroderma study group. *Rheumatol Int*, 38(3), 363-74.
102. Schulz, M., Wandrey, M., Hering, R., Schulz, M. & Bätzing-Feigenbaum, J. 2015. Prävalenz seltener Erkrankungen in der ambulanten Versorgung in Deutschland im Zeitraum 2008 bis 2011. Versorgungsatlas, Bericht Nr. 15/13, zuletzt geprüft am 10. Feb 2020. *Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland*.
103. Semenov, V., Kuryata, O. & Lysunets, T. 2018. Clinical pattern of systemic sclerosis in Central Ukraine. Association between clinical manifestations of systemic sclerosis and hypertension. *Reumatologia*, 56(1), 24-30.
104. Siegert, E., March, C., Otten, L., Makowka, A., Preis, E., Buttgereit, F., et al. 2018. Prevalence of sarcopenia in systemic sclerosis: assessing body composition and functional disability in patients with systemic sclerosis. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 55-56, 51-5.
105. Singh, D., Parihar, A. K., Patel, S., Srivastava, S., Diwan, P. & Singh, M. R. 2019. Scleroderma: An insight into causes, pathogenesis and treatment strategies. *Pathophysiology*, 26(2), 103-14.
106. Sobanski, V., Dauchet, L., Lefèvre, G., Lambert, M., Morell-Dubois, S., Sy, T., et al. 2014. Prevalence of anti-RNA polymerase III antibodies in systemic sclerosis: New data from a French cohort and a systematic review and meta-analysis. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)*, 66(2), 407-17.
107. Sobanski, V., Lemaire-Olivier, A., Giovannelli, J., Dauchet, L., Simon, M., Lopez, B., et al. 2018. Prevalence and Clinical Associations of Antiphospholipid Antibodies in Systemic Sclerosis: New Data From a French Cross-Sectional Study, Systematic Review, and Meta-Analysis. *Frontiers in immunology*, 9, 2457.
108. Statistisches Bundesamt. 2020. GENESIS, Bevölkerung: Deutschland, Stichtag 31.12.2018, Altersjahre. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online/data?operation=table&code=12411-0005&levelindex=0&levelid=1571924275464> [Zugriff am: 11.02.2020]
109. Steen, V., Domsic, R. T., Lucas, M., Fertig, N. & Medsger, T. A., Jr. 2012. A clinical and serologic comparison of African American and Caucasian patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*, 64(9), 2986-94.
110. Steen, V. D., Conte, C., Owens, G. R. & Medsger, T. A., Jr. 1994. Severe restrictive lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*, 37(9), 1283-9.
111. Steen, V. D. & Medsger, T. A. 2007. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. *Ann Rheum Dis*, 66(7), 940-4.
112. Strickland, G., Pauling, J., Cavill, C., Shaddick, G. & McHugh, N. 2013. Mortality in systemic sclerosis-a single centre study from the UK. *Clin Rheumatol*, 32(10), 1533-9.
113. Suliman, S., Al Harash, A., Roberts, W. N., Perez, R. L. & Roman, J. 2017. Scleroderma-related interstitial lung disease. *Respir Med Case Rep*, 22, 109-12.
114. Swart, J. F., Delemarre, E. M., van Wijk, F., Boelens, J. J., Kuball, J., van Laar, J. M., et al. 2017. Haematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases. *Nat Rev Rheumatol*, 13(4), 244-56.

115. Tashkin, D. P., Elashoff, R., Clements, P. J., Goldin, J., Roth, M. D., Furst, D. E., et al. 2006. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med*, 354(25), 2655-66.
116. Tashkin, D. P., Elashoff, R., Clements, P. J., Roth, M. D., Furst, D. E., Silver, R. M., et al. 2007. Effects of 1-year treatment with cyclophosphamide on outcomes at 2 years in scleroderma lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 176(10), 1026-34.
117. Tashkin, D. P., Roth, M. D., Clements, P. J., Furst, D. E., Khanna, D., Kleerup, E. C., et al. 2016. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. *Lancet Respir Med*, 4(9), 708-19.
118. Tolosa-Vilella, C., Morera-Morales, M. L., Simeon-Aznar, C. P., Mari-Alfonso, B., Colunga-Arguelles, D., Callejas Rubio, J. L., et al. 2016. Digital ulcers and cutaneous subsets of systemic sclerosis: Clinical, immunological, nailfold capillaroscopy, and survival differences in the Spanish RESCLE Registry. *Seminars in arthritis and rheumatism*, 46(2), 200-8.
119. Trombetta, A. C., Soldano, S., Contini, P., Tomatis, V., Ruaro, B., Paolino, S., et al. 2018. A circulating cell population showing both M1 and M2 monocyte/macrophage surface markers characterizes systemic sclerosis patients with lung involvement. *Respiratory Research*, 19(1), 186.
120. Tyndall, A. J., Bannert, B., Vonk, M., Airo, P., Cozzi, F., Carreira, P. E., et al. 2010. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Ann Rheum Dis*, 69(10), 1809-15.
121. van den Hoogen, F., Khanna, D., Fransen, J., Johnson, S. R., Baron, M., Tyndall, A., et al. 2013. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*, 65(11), 2737-47.
122. Volkmann, E. R. & Tashkin, D. P. 2016. Treatment of Systemic Sclerosis-related Interstitial Lung Disease: A Review of Existing and Emerging Therapies. *Ann Am Thorac Soc*, 13(11), 2045-56.
123. Volkmann, E. R., Tashkin, D. P., Sim, M., Li, N., Goldmuntz, E., Keyes-Elstein, L., et al. 2019. Short-term progression of interstitial lung disease in systemic sclerosis predicts long-term survival in two independent clinical trial cohorts. *Ann Rheum Dis*, 78(1), 122-30.
124. Walker, U. A., Tyndall, A., Czirjak, L., Denton, C., Farge-Bancel, D., Kowal-Bielecka, O., et al. 2007. Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials And Research group database. *Ann Rheum Dis*, 66(6), 754-63.
125. Weigold, F., Gunther, J., Pfeiffenberger, M., Cabral-Marques, O., Siegert, E., Dragun, D., et al. 2018. Antibodies against chemokine receptors CXCR3 and CXCR4 predict progressive deterioration of lung function in patients with systemic sclerosis. *Arthritis research & therapy*, 20(1), 52.
126. Wismar, M., Palm, W., Figueras, J. & Ernst, K. 2011. *Cross-border Health Care in the European Union*, Geneva, World Health Organization.
127. Xanthouli, P., Hermann, W., Hunzelmann, N. & Kreuter, M. 2018. Sklerodermie-assoziierte interstitielle Lungenerkrankungen. *Der Pneumologe*, 6/2018.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 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 3-13: 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) | Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne) |
|---|---|---|--|---|
| Nintedanib | Erwachsene mit SSc-ILD | kontinuierlich: 2x täglich 150 mg per os ^a (oder 2x täglich 100 mg per os ^a) | 365 Tage | kontinuierlich 365 Tage |
| Best Supportive Care | Erwachsene mit SSc-ILD | Patientenindividuelle Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität | 365 Tage | kontinuierlich 365 Tage |
| <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 (Fachinformation Ofev[®], Abschnitt 3.4) (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020a)</p> <p>SSc-ILD: Systemic Sclerosis-associated Interstitial Lung Disease (interstitielle Lungenerkrankung bei systemischer Sklerose)</p> | | | | |

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

Die Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe in Tabelle 3-13 basiert auf den Vorgaben der aktuellen Fachinformation für Ofev[®]. Diese umfasst alle Erwachsenen mit interstitieller Lungenerkrankung bei systemischer Sklerose, ausgenommen die Patienten, die eine Unverträglichkeit gegenüber Nintedanib, Erdnuss, Soja oder einem anderen Inhaltsstoff des Arzneimittels haben sowie schwangeren Patientinnen. Die Angaben zur Therapie mit Nintedanib wurden der Fachinformation von Ofev[®] entnommen (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020a). 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.

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 3-14 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 3-13). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: 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 | Erwachsene mit SSc-ILD | kontinuierlich 2x täglich 150 mg per os ^a (oder 2x täglich 100 mg per os ^a) | 365 Tage |
| Best Supportive Care | Erwachsene mit SSc-ILD | 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 (Fachinformation Ofev[®], Abschnitt 3.4) (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020a).</p> <p>SSc-ILD: Systemic Sclerosis-associated Interstitial Lung Disease (interstitielle Lungenerkrankung bei systemischer Sklerose)</p> | | | |

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Jahresverbrauch 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) | Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) |
|--|---|--|---|---|
| Nintedanib | Erwachsene mit SSc-ILD | 365 Tage | 1 Kapsel \cong 150 mg ^a (100 mg ^a) | Jahresdurchschnittsverbrauch: 730 Kapseln \cong 109.500 mg (bei 2x 150 mg pro Tag; DDD ^b) und 73.000 mg (bei 2x 100 mg pro Tag) |
| Best Supportive Care | Erwachsene mit SSc-ILD | 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 (Fachinformation Ofev [®] , Abschnitt 3.4) (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020a). b: DDD: 0,3 g DDD: Defined Daily Dose (Definierte Tagesdosis); SSc-ILD: Systemic Sclerosis-associated Interstitial Lung Disease (interstitielle Lungenerkrankung bei systemischer Sklerose) | | | | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 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. 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 Anatomisch-Therapeutisch-Chemischem (ATC)-Index entspricht 0,3 g. Sollte diese Dosis nicht toleriert werden, kann eine Dosisreduktion auf zweimal 100 mg täglich erfolgen (Fachinformation Ofev[®], 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

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

Geben Sie in Tabelle 3-16 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Kosten pro Packung (z. B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive) | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro |
|---|---|---|
| Nintedanib | 3.181,72 € (150 mg Kapseln, 60 Stück, N2, PZN 10991902) | 3.179,95 € |
| | 2.594,64 € (100 mg Kapseln, 60 Stück, N2, PZN 10991894) | 2.592,87 € |
| Best Supportive Care | Patientenindividuelle Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität | |
| Quelle: Lauer-Taxe® (Stichtag: 15.07.2020) (Lauer Taxe) GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PZN: Pharmazentralnummer | | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Wirkstärke, Darreichungsform, Packungsgröße sowie Preise und Rabatte wurden der Lauer-Taxe® (Stichtag: 15.07.2020) 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 Apothekenverkaufspreis von Nintedanib (Ofev[®]) gestaltet sich wie folgt:

- 150 mg Kapseln, 60 Stück (PZN 10991902): 3.181,72 €
- 100 mg Kapseln, 60 Stück (PZN 10991894): 2.594,64 €

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): 3.179,95 €
- 100 mg Kapseln, 60 Stück (PZN 10991894): 2.592,87 €

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation 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. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie 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 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population 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 | Erwachsene mit SSc-ILD | 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 ^a (7 ^{b, c}) |
| Best Supportive Care | Erwachsene mit SSc-ILD | Patientenindividuelle Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität | | |
| a: Folgejahre b: bei Patienten mit geringem Körpergewicht (< 65 kg), Patienten asiatischer Herkunft und bei Frauen wird eine engmaschige Überwachung empfohlen und kann eine häufigere Kontrolle erforderlich machen c: erstes Jahr der Behandlung ALT: Alanin-Aminotransferase; AP: Alkalische Phosphatase; AST: Aspartat-Aminotransferase; GGT: Gamma-Glutamyltransferase; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; SSc-ILD: Systemic Sclerosis-associated Interstitial Lung Disease (interstitielle Lungenerkrankung bei systemischer Sklerose) | | | | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 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, 2020a).

Ärztliche, technische und labormedizinische Leistungen wurden dabei auf der Basis des aktuellen Einheitlichen Bewertungsmaßstabes (EBM) mit Stand Quartal 3/2020 umgesetzt (Kassenärztliche Bundesvereinigung, 2020).

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 3-18 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-17 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 3-18: 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 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Für die Berechnung der labormedizinischen Leistungen wurde der aktuelle EBM herangezogen (Kassenärztliche Bundesvereinigung, 2020). 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 3-19 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-17 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-18 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung | Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro |
|--|---|--|---|
| Nintedanib | Erwachsene mit SSc-ILD | AST | 1,00 € |
| | | ALT | 1,00 € |
| | | GGT | 1,00 € |
| | | AP | 1,00 € |
| | | Bilirubin gesamt | 1,00 € |
| Best Supportive Care | Erwachsene mit SSc-ILD | Patientenindividuelle Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität | |
| ALT: Alanin-Aminotransferase; AP: Alkalische Phosphatase; AST: Aspartat-Aminotransferase; GGT: Gamma-Glutamyltransferase; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; SSc-ILD: Systemic Sclerosis-associated Interstitial Lung Disease (interstitielle Lungenerkrankung bei systemischer Sklerose) | | | |

Auf Basis des aktuellen EBM (Tabelle 3-18) und der Häufigkeit der genannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (Tabelle 3-17), die ab dem zweiten Jahr periodisch (viermal pro Jahr) abgerechnet werden, ergeben sich pro Patient pro Jahr jeweils Zusatzkosten in Höhe von 5,00 € (Tabelle 3-19).

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-20 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 dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe | Arzneimittel-kosten pro Patient pro Jahr in € | Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in € | Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in € | Jahres-therapie-kosten pro Patient in Euro |
|---|--|--|---|--|--|
| Nintedanib | Erwachsene mit SSc-ILD | 2x täglich 150 mg: 38.689,39 € | 5 € ^a | - | 2x täglich 150 mg: 38.694,39 € |
| | | 2x täglich 100 mg: 31.546,59 € | | | 2x täglich 100 mg: 31.551,59 € |
| Best Supportive Care | Erwachsene mit SSc-ILD | Patientenindividuelle Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität | | | |
| a: Folgejahre GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; SSc-ILD: Systemic Sclerosis-associated Interstitial Lung Disease (interstitielle Lungenerkrankung bei systemischer Sklerose) | | | | | |

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 verabreicht. Pro Packung mit 60 Kapseln entstehen der GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte Kosten von 3.179,95 € (150 mg) und 2.592,87 € (100 mg), sodass sich die entsprechenden Jahrestherapiekosten für die Therapie mit Ofev[®] in Höhe von $3.179,95 \text{ €} (150 \text{ mg}) \times 730/60 = 38.689,39 \text{ €}$ pro Patient ergeben. Für die niedrigere Dosierung belaufen sich die Jahrestherapiekosten entsprechend auf $2.592,87 \text{ €} (100 \text{ mg}) \times 730/60 = 31.546,59 \text{ €}$ pro Patient.

Als weitere Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen gemäß der Fachinformation fallen pro Patient ab dem zweiten Jahr 5,00 € an. Daraus ergeben sich GKV-Gesamtkosten einer Nintedanib-Therapie pro Jahr von $38.689,39 \text{ €} + 5 \text{ €} = 38.694,39 \text{ €}$ (für 150 mg). Für die reduzierte Dosis $31.546,59 \text{ €} + 5 \text{ €} = 31.551,59 \text{ €}$ (für 100 mg).

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 ambulanten und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Wie in Abschnitt 3.1 dargelegt, wird von BSC als zweckmäßiger Vergleichstherapie ausgegangen. Darunter wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Vor dem Hintergrund fehlender zugelassener Arzneimittel erfolgen die derzeitigen medikamentösen Therapieansätze zur Behandlung der SSc-ILD im Bereich des Off-Label-Use und ohne eine durch Zulassungsbehörden bewertete Evidenzgrundlage (Abschnitt 3.2.2). Eine Off-Label-Therapie kann in begründeten Fällen eine Behandlungsoption für Patienten darstellen. Was die Versorgungssituation für Off-Label-Therapien angeht, so ist diese abhängig von der Beantragung durch den Arzt und der Bewilligung der Krankenkasse für den jeweils individuellen Einzelfall.

Als nicht-medikamentöse Behandlung kommen im vorliegenden Anwendungsgebiet physiotherapeutisch begleitete Maßnahmen (z. B. medizinische Trainingstherapie, Ausdauertraining und Atemübungen), die pulmonale Rehabilitation und die Langzeit-Sauerstofftherapie in Betracht sowie für wenige Patienten auch die autologe Stammzelltransplantation oder die Lungentransplantation. Was die Versorgungssituation für die Lungentransplantation betrifft, so ist diese aufgrund der begrenzten Verfügbarkeit von Spenderorganen limitiert. Dagegen kommen die Physiotherapie, pulmonale Rehabilitation und die Langzeit-Sauerstofftherapie grundsätzlich für alle vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfassten Patienten infrage. Versorgungsdaten hierfür liegen zwar nicht vor; es wird jedoch nicht von einer Limitation dieser Behandlungsoptionen ausgegangen.

Kontraindikationen, besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Basierend auf der Fachinformation ist Ofev[®] kontraindiziert bei Patienten mit Hypersensitivität gegen Nintedanib, Erdnuss, Soja oder andere Inhaltsstoffe sowie in der Schwangerschaft (Abschnitt 4.3. der Fachinformation). Des Weiteren werden besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen genannt (Abschnitt 4.4. der Fachinformation): Nintedanib soll u. a. in der Stillzeit oder bei Vorliegen einer schweren pulmonalen Hypertonie nicht angewendet werden. Für Patienten mit Leberfunktionsstörungen wird eine Anwendung von Nintedanib in den Stadien Child Pugh B und Child Pugh C nicht empfohlen (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020a).

Zum Anteil an Patienten mit den genannten Unverträglichkeiten in der Gruppe der SSc-ILD-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 bzw. stillender Patientinnen in der Zielpopulation stehen keine Daten zur Verfügung. Vor dem Hintergrund der höheren Prävalenz der SSc(-ILD) bei Frauen und dem relativ frühen Erkrankungsalter (Abschnitt 3.2.3) wird davon ausgegangen, dass es Patientinnen geben kann, für die eine Behandlung mit Nintedanib aufgrund einer Schwangerschaft und/oder Stillzeit in dieser Zeit nicht infrage kommt.

Zur Anzahl von SSc-ILD-Patienten mit gleichzeitig vorliegender schwerwiegender pulmonaler Hypertonie liegen keine Daten vor, so dass eine Quantifizierung dieser Patienten nicht möglich ist.

In einer Übersichtsarbeit von Frech et al. werden gastrointestinale Manifestationen, zu denen auch die Lebererkrankungen gezählt werden, bei SSc-Patienten mit einer Häufigkeit von etwa 10% angegeben (Frech & Mar, 2018). Hierbei sind Lebererkrankungen innerhalb der gastrointestinalen Manifestationen mit einer Häufigkeit von etwa 1% vertreten, wobei die häufigste Form hier die primär biliäre Zirrhose darstellt (Frech & Mar, 2018). Eine Quantifizierung des Anteils der SSc-ILD-Patienten mit einer Leberfunktionsstörung Child Pugh B und Child Pugh C ist nicht möglich.

Therapieabbruch, Therapieunterbrechung, Dosisreduktion

Informationen über die in der Versorgungspraxis zu erwartenden Therapieabbrüche, Therapieunterbrechungen und Dosisreduktionen für das neue Anwendungsgebiet SSc-ILD stehen für Nintedanib nicht zur Verfügung. Als Anhaltspunkt können die Daten der klinischen Phase-III-Studie SENCIS (1199.214) herangezogen werden (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3.4). Von den Patienten, die mit Nintedanib behandelt wurden, brachen bis zum Ende des ersten Behandlungsjahres n=46 von N=288 (16,0%) der Studienteilnehmer die Therapie ab. Hauptgründe für einen Therapieabbruch sind gastrointestinale unerwünschte Ereignisse, aber auch erhöhte Leberwerte können einen Therapieabbruch erforderlich machen. Eine detaillierte Beschreibung der Therapieabbruchgründe befindet sich in Modul 4, Anhang 4-G. Neben Therapieabbrüchen haben auch Therapieunterbrechungen und Dosisreduktionen Einfluss auf die Versorgungsanteile. In der Studie SENCIS lag die mittlere Dosisintensität über 52 Wochen bei 90,34% (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2019). Eine Übertragung dieser Zahlen auf die reale Versorgungssituation außerhalb klinischer Studien ist mit Unsicherheiten behaftet.

Versorgungskontext

Da bislang keine spezifischen zugelassenen Therapien zur Behandlung der SSc-ILD existieren, erfolgt die Verordnung von medikamentösen Therapien für SSc-ILD-Patienten hauptsächlich durch Off-Label-Anträge. Insbesondere immunsuppressive Therapien haben sich in der Versorgung etabliert. Mit Nintedanib steht erstmals eine im Anwendungsgebiet der SSc-ILD zugelassene Therapie zur Verfügung. Der perspektivische Stellenwert von Nintedanib im Therapiealgorithmus ist schwer abzuschätzen, wird jedoch vermutlich von einer schrittweisen Etablierung gekennzeichnet sein.

Patientenpräferenzen und Therapietreue

Patientenpräferenzen, die zu einer Bevorzugung der vorhandenen Therapieoptionen führen würden, sind nicht bekannt. Der im Versorgungsalltag tatsächlich anfallende Verbrauch von Nintedanib wird auch durch die Therapietreue der behandelten Patienten beeinflusst. Es wird davon ausgegangen, dass sich aufgrund der Schwere der Erkrankung und der lebensbedrohlichen Umstände die Einnahme-Compliance unter nicht kontrollierten Bedingungen ähnlich entwickelt wie unter Studienbedingungen.

Versorgungsanteile für 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 oder der Behandlung anderer Komplikationen der Erkrankung davon ausgegangen werden, dass die Patienten überwiegend ambulant behandelt werden.

Zusammenfassend ist davon auszugehen, dass aufgrund der beschriebenen Faktoren die Anzahl der in der Versorgungsrealität behandelten Patienten deutlich kleiner ist als die geschätzte Gesamtzahl der SSc-ILD-Patienten in Deutschland.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die in Abschnitt 3.3.5 auf den einzelnen Patienten bezogenen Therapiekosten werden vor allem durch Therapietreue und Dosisintensität beeinflusst. Es ist davon auszugehen, dass sich aufgrund der Schwere der Erkrankung die Einnahme-Compliance im klinischen Alltag ähnlich entwickelt wie unter Studienbedingungen. Dadurch ergeben sich keine nennenswerten Änderungen der beschriebenen Jahrestherapiekosten pro Patient.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.2.5 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 3.3.2) basieren auf der aktuellen Fachinformation von Ofev® (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020a).

Grundlagen für die Berechnung der Arzneimittelkosten (Abschnitte 3.3.3 bis 3.3.5) ist die Lauer-Taxe® (Stichtag: 15.07.2020) (Lauer Taxe). Es wurden die gesetzlichen Rabatte berücksichtigt und der Mehrwertsteuersatz von 16% zugrunde gelegt. Für die Berechnung der labormedizinischen Leistungen wurde der aktuelle einheitliche Bewertungsmaßstab herangezogen (Kassenärztliche Bundesvereinigung, 2020).

Die Berechnung der Therapiekosten erfolgte in Excel (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020b).

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. 2019. Studienbericht 1199.214 (Phase-III Studie).
2. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2020a. Fachinformation Ofev®.
3. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG 2020b. Therapiekostenberechnung.
4. Frech, T. M. & Mar, D. 2018. Gastrointestinal and Hepatic Disease in Systemic Sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am*, 44(1), 15-28.
5. Kassenärztliche Bundesvereinigung. 2020. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EMB) - 3. Quartal 2020. Verfügbar unter: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_Stand_3_Quartal_2020.pdf [Zugriff am: 22.07.2020]
6. Lauer Taxe 2020. Preisübersicht Ofev - Stand 15.07.
7. 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.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Informationen zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Fachinformation von Ofev[®] entnommen (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020a)

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 sollte nur von Ärzten begonnen werden, die Erfahrung mit der Behandlung der Erkrankungen haben, für die Ofev[®] zugelassen ist.

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

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) wiederaufgenommen werden. Falls ein Patient 100 mg zweimal täglich nicht verträgt, sollte die Behandlung mit Ofev[®] abgebrochen werden.

Wenn Diarrhoe, Übelkeit und/oder Erbrechen trotz entsprechender unterstützender Therapiemaßnahmen (einschließlich einer antiemetischen Therapie) anhalten, kann eine Dosisreduktion oder eine Unterbrechung der Behandlung erforderlich sein. Die Behandlung kann mit einer reduzierten Dosis (100 mg zweimal täglich) oder der vollen Dosis (150 mg zweimal täglich) wiederaufgenommen werden. Bei anhaltender schwerer Diarrhoe, Übelkeit und/oder Erbrechen sollte die Therapie 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) wiederaufgenommen 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 (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Nierenfunktionsstörung

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

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 (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

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

- Schwangerschaft
- 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

Diarrhoe

In den klinischen Studien (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation) war Diarrhoe die häufigste gastrointestinale Nebenwirkung. Die Nebenwirkung war bei den meisten Patienten von leichter bis mittelschwerer Intensität und trat in den ersten 3 Behandlungsmonaten auf.

Nach Markteinführung wurden schwerwiegende Fälle von Diarrhoe, 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 Diarrhoe kann eine Dosisreduktion oder 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) wiederaufgenommen werden. Bei anhaltender schwerer Diarrhoe 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. In klinischen Studien führte Übelkeit bei bis zu 2,1% der Patienten zum Abbruch der Behandlung mit Ofev[®], und Erbrechen führte bei bis zu 1,4% der Patienten zum Abbruch der Behandlung mit Ofev[®].

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) wiederaufgenommen 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 Nebenwirkungen 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 (siehe auch Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

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] im Blut, 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) wiederaufgenommen 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 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 (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). 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.

Patienten mit bekanntem Blutungsrisiko, einschließlich Patienten mit erblich bedingter Blutungsneigung oder Patienten, die eine Vollantikoagulation erhalten, wurden in den

klinischen 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.

Arterielle thromboembolische Ereignisse

Patienten mit kürzlich aufgetretenem Myokardinfarkt oder Schlaganfall wurden von den klinischen Studien ausgeschlossen. In den klinischen Studien wurde über arterielle thromboembolische Ereignisse selten berichtet (in INPULSIS 2,5% unter Ofev[®] bzw. 0,7% unter Placebo; in INBUILD 0,9% unter Ofev[®] bzw. 0,9% unter Placebo und in SENSICIS 0,7% unter Ofev[®] bzw. 0,7% unter Placebo). In den INPULSIS-Studien erlitt in der Ofev[®]-Gruppe ein höherer Prozentsatz der Patienten (1,6%) einen Herzinfarkt als in der Placebogruppe (0,5%), wohingegen unerwünschte Ereignisse, die auf eine ischämische Herzerkrankung deuten, zwischen der Ofev[®]- und der Placebogruppe ausgeglichen waren. In der INBUILD-Studie war die Häufigkeit von Herzinfarkten gering: 0,9% unter Ofev[®] und 0,9% unter Placebo. In der SENSICIS-Studie wurde Myokardinfarkt in der Placebogruppe mit geringer Häufigkeit (0,7%) und in der Ofev[®]-Gruppe nicht beobachtet. 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.

Aneurysmen und Arteriendissektionen

Die Verwendung von VEGF-Signalweg-Hemmern bei Patienten mit oder ohne Hypertonie kann die Entstehung von Aneurysmen und/oder Arteriendissektionen begünstigen. Vor Beginn der Behandlung mit Ofev[®] sollte dieses Risiko bei Patienten mit Risikofaktoren wie Hypertonie oder Aneurysmen in der Vorgeschichte sorgfältig abgewogen werden.

Venöse Thromboembolie

In den klinischen 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 klinischen Studien kam es bei bis zu 0,3% der Patienten in beiden Behandlungsgruppen zu einer Perforation. Bedingt durch den Wirkmechanismus von Nintedanib könnten Patienten ein erhöhtes Risiko für gastrointestinale Perforationen 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 4 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.

Pulmonale Hypertonie

Die Daten zur Anwendung von Ofev[®] bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie sind begrenzt. Patienten mit signifikanter pulmonaler Hypertonie (Herzindex ≤ 2 l/min/m², parenteral verabreichtes Epoprostenol/Treprostinil oder signifikanter Rechtsherzinsuffizienz) waren von der INBUILD- und der SENCIS-Studie ausgeschlossen.

Ofev[®] sollte bei Patienten mit schwerwiegender pulmonaler Hypertonie nicht angewendet werden. Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer pulmonaler Hypertonie wird eine engmaschige Überwachung empfohlen.

Komplikationen bei der Wundheilung

In den klinischen 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 wiederaufgenommen 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 (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Da die Sicherheitsprofile der beiden Arzneimittel ähnlich sind, ist mit weiteren unerwünschten Wirkungen, einschließlich gastro-intestinalen und hepatischen unerwünschten Ereignissen, zu rechnen. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis der gleichzeitigen Behandlung mit Pirfenidon wurde nicht ermittelt.

Wirkung auf das QT Intervall

Im klinischen Studienprogramm wurden unter Nintedanib keine Anzeichen einer QT-Verlängerung beobachtet (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). 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 (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). 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 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-gp-Induktionspotenzial besitzt, sollte in Betracht gezogen werden.

Cytochrom (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 (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). 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.

Die gleichzeitige Gabe von Nintedanib und Bosentan hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Nintedanib (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit***Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption***

Nintedanib kann beim Menschen fetale Schäden verursachen (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Frauen im gebärfähigen Alter sollten darauf hingewiesen werden, während der Behandlung mit Ofev[®] eine Schwangerschaft zu vermeiden und während der Behandlung und bis mindestens 3 Monate nach der letzten Dosis von Ofev[®] sehr zuverlässige Verhütungsmethoden anzuwenden. Derzeit ist nicht bekannt, ob Nintedanib die Wirksamkeit hormoneller Kontrazeptiva verringern kann. Deshalb sollten Frauen, die hormonelle Kontrazeptiva anwenden, zusätzlich eine Barrieremethode benutzen.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Ofev[®] bei Schwangeren vor. Präklinische tierexperimentelle Studien haben jedoch für diesen Wirkstoff eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Da Nintedanib auch beim Menschen fetale Schäden verursachen kann, darf es während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Vor der Behandlung mit Ofev[®] muss ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden, der während der Behandlung gegebenenfalls wiederholt wird. 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, ist die Behandlung abzubrechen und die Patientin sollte über die potenzielle Gefahr für den Fetus aufgeklärt 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 übergingen. 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 (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In klinischen Studien und laut Daten, die nach Markteinführung berichtet wurden, waren die häufigsten im Zusammenhang mit der Anwendung von Nintedanib berichteten Nebenwirkungen Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen, Bauchschmerzen, Appetitverlust, Gewichtsverlust und erhöhte Leberenzyme.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Tabelle 3-21 ist eine Zusammenfassung der unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) nach MedDRA-Systemorganklassen (SOC) und ihrer Häufigkeit gemäß folgenden Kategorien: 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).

Tabelle 3-21: Zusammenfassung der UAW nach Häufigkeitskategorie

| Häufigkeit | | | |
|---|--------------------------------|--|---|
| Systemorganklasse Preferred Term | Idiopathische Lungenfibrose | Andere chronische progredient fibrosierende ILDs | Interstitielle Lungenerkrankung bei systemischer Sklerose |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | | | |
| Thrombozytopenie | Gelegentlich | Gelegentlich | Gelegentlich |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | | | |
| Gewichtsverlust | Häufig | Häufig | Häufig |
| Appetitverlust | Häufig | Sehr häufig | Häufig |
| Dehydrierung | Gelegentlich | Gelegentlich | Nicht bekannt |
| Herzerkrankungen | | | |
| Myokardinfarkt | Gelegentlich | Gelegentlich | Nicht bekannt |
| Gefäßerkrankungen | | | |
| Blutungen | Häufig | Häufig | Häufig |
| Hypertonie | Gelegentlich | Häufig | Häufig |
| Aneurysmen und Arteriendissektionen | Nicht bekannt | Nicht bekannt | Nicht bekannt |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | | | |
| Diarrhoe | Sehr häufig | Sehr häufig | Sehr häufig |
| Übelkeit | Sehr häufig | Sehr häufig | Sehr häufig |
| Bauchschmerzen | Sehr häufig | Sehr häufig | Sehr häufig |
| Erbrechen | Häufig | Sehr häufig | Sehr häufig |
| Pankreatitis | Gelegentlich | Gelegentlich | Nicht bekannt |
| Kolitis | Gelegentlich | Gelegentlich | Gelegentlich |

| Häufigkeit | | | |
|---|--|---|--|
| Systemorganklasse Preferred Term | Idiopathische Lungenfibrose | Andere chronische progredient fibrosierende ILDs | Interstitielle Lungenerkrankung bei systemischer Sklerose |
| Leber- und Gallenerkrankungen | | | |
| Arzneimittelbedingter Leberschaden | Gelegentlich | Häufig | Gelegentlich |
| Leberenzyme erhöht | Sehr häufig | Sehr häufig | Sehr häufig |
| Alanin-Aminotransferase (ALT) erhöht | Häufig | Sehr häufig | Häufig |
| Aspartat-Aminotransferase (AST) erhöht | Häufig | Häufig | Häufig |
| Gamma-Glutamyltransferase (GGT) erhöht | Häufig | Häufig | Häufig |
| Hyperbilirubinämie | Gelegentlich | Gelegentlich | Nicht bekannt |
| alkalische Phosphatase (AP) im Blut erhöht | Gelegentlich | Häufig | Häufig |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | | | |
| Ausschlag | Häufig | Häufig | Gelegentlich |
| Pruritus | Gelegentlich | Gelegentlich | Gelegentlich |
| Alopezie | Gelegentlich | Gelegentlich | Nicht bekannt |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | | | |
| Nierenversagen | Nicht bekannt | Gelegentlich | Gelegentlich |
| Erkrankungen des Nervensystems | | | |
| Kopfschmerzen | Häufig | Häufig | Häufig |

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Diarrhoe

In klinischen Studien (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation) war Diarrhoe das am häufigsten berichtete gastrointestinale Ereignis. Bei den meisten Patienten war das Ereignis von leichter bis mittelschwerer Intensität. Mehr als zwei Drittel der Patienten, die Diarrhoe hatten, berichteten, dass diese während der ersten drei Behandlungsmonate erstmals aufgetreten war. Bei den meisten Patienten wurde sie mit Antidiarrhoika, Dosisreduktion oder Behandlungsunterbrechung behandelt. Tabelle 3-22 enthält eine Übersicht über die berichteten Ereignisse von Diarrhoe in den klinischen Studien:

Tabelle 3-22: Diarrhoe in den klinischen Studien über 52 Wochen

| | INPULSIS | | INBUILD | | SENSCIS | |
|------------------|-----------------|--------------|----------------|--------------|----------------|--------------|
| | Placebo | Ofev® | Placebo | Ofev® | Placebo | Ofev® |
| Diarrhoe | 18,4% | 62,4% | 23,9% | 66,9% | 31,6% | 75,7% |
| Schwere Diarrhoe | 0,5% | 3,3% | 0,9% | 2,4% | 1,0% | 4,2% |

| | INPULSIS | | INBUILD | | SENSCIS | |
|---|----------|-------------------|---------|-------------------|---------|-------------------|
| | Placebo | Ofev [®] | Placebo | Ofev [®] | Placebo | Ofev [®] |
| Diarrhoe mit nachfolgender Dosisreduktion von Ofev [®] | 0% | 10,7% | 0,9% | 16,0% | 1,0% | 22,2% |
| Diarrhoe mit nachfolgendem Absetzen von Ofev [®] | 0,2% | 4,4% | 0,3% | 5,7% | 0,3% | 6,9% |

Erhöhte Leberenzyme

In den INPULSIS-Studien wurden Leberenzym erhöhungen bei 13,6% der mit Ofev[®] und 2,6% der mit Placebo behandelten Patienten berichtet. In der INBUILD-Studie wurden Leberenzym erhöhungen bei 22,6% der mit Ofev[®] und 5,7% der mit Placebo behandelten Patienten berichtet. In der SENSCIS-Studie wurden Leberenzym erhöhungen bei 13,2% der mit Ofev[®] und 3,1% der mit Placebo 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 Diarrhoe und Erhöhung der Leberenzyme finden sich zusätzlich in den vorherigen Abschnitten.

Blutungen

In klinischen Studien war der Prozentsatz der Patienten, bei denen es zu Blutungen kam, bei mit Ofev[®] behandelten Patienten geringfügig höher oder zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar (in INPULSIS 10,3% unter Ofev[®] bzw. 7,8% unter Placebo; in INBUILD 11,1% unter Ofev[®] bzw. 12,7% unter Placebo; in SENSCIS 11,1% unter Ofev[®] bzw. 8,3% unter Placebo). Nicht schwerwiegende Epistaxis stellte das am häufigsten berichtete Blutungsereignis dar. Schwerwiegende Blutungsereignisse traten in beiden Behandlungsgruppen mit geringer Häufigkeit auf (in INPULSIS 1,3% unter Ofev[®] bzw. 1,4% unter Placebo; in INBUILD 0,9% unter Ofev[®] bzw. 1,5% unter Placebo; in SENSCIS 1,4% unter Ofev[®] bzw. 0,7% unter Placebo).

Nach der Markteinführung berichtete Blutungsereignisse umfassen u.a. das gastrointestinale, respiratorische und zentralnervöse Organsystem, wobei gastrointestinale Blutungen am häufigsten sind.

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, 2020).

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

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

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

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

Ein Annex IV zum European Public Assessment Report (EPAR) liegt nicht vor. In Annex II D des EPAR wird hinsichtlich der Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels auf den Risk-Management-Plan (RMP) verwiesen. Die Maßnahmen zur Risikominimierung, die in der Zusammenfassung des RMP beschrieben und im EPAR veröffentlicht sind, werden zusammenfassend in Abschnitt 3.4.4 dargestellt (European Medicines Agency, 2020).

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 (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020b; European Medicines Agency, 2020):

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 3-23 fasst die geplanten Maßnahmen zur Risikominimierung der wichtigen identifizierten und potenziellen Risiken zusammen:

Tabelle 3-23: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung (Risk-Management-Plan)

| Sicherheitsbedenken | Maßnahmen zur Risikominimierung | Pharmakovigilanz-Aktivitäten |
|--|--|--|
| Wichtige identifizierte Risiken | | |
| Diarrhö | <p><i>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • SmPC Abschnitte 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 jeweiligen Indikationen haben <p><i>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</i> keine</p> | keine |
| Leberenzym- und Bilirubinerhöhung inklusive arzneimittelinduzierte Leberschäden (DILI) | <p><i>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • SmPC Abschnitte 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 jeweiligen Indikationen haben <p><i>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</i> keine</p> | <p><i>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Erfassung unerwünschter Arzneimittelwirkungen und Signalerkennung hinausgehen:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Erfassungsbogen zur Nachverfolgung von UE |
| Blutungen | <p><i>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • SmPC Abschnitte 4.4 und 4.8; Packungsbeilage Abschnitte 2 und 4 • Verordnung auf Verschreibung • Die Behandlung mit Ofev® sollte nur von Ärzten begonnen werden, die | <p><i>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Erfassung unerwünschter Arzneimittelwirkungen und Signalerkennung hinausgehen:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Erfassungsbogen zur Nachverfolgung von UE (für Blutungsereignisse, die durch den |

| | | |
|---|---|--|
| | <p>Erfahrung mit der Diagnose und Behandlung der jeweiligen Indikationen haben</p> <p><i>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</i> keine</p> | <p>Meldenden nach GVP als schwerwiegend definiert sind, die als IME gelistet sind oder bei denen aufgrund unzureichender Eingangsinformationen die Abschätzung der Schwerwiegendheit nicht möglich ist)</p> |
| Myokardinfarkt | <p><i>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • SmPC Abschnitte 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 jeweiligen Indikationen haben <p><i>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</i> keine</p> | <p><i>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Erfassung unerwünschter Arzneimittelwirkungen und Signalerkennung hinausgehen:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Erfassungsbogen zur Nachverfolgung von unerwünschten Ereignissen (Hinweis: Einheitlicher Erfassungsbogen für alle arteriellen thromboembolischen Ereignisse) |
| Wichtige potenzielle Risiken | | |
| Venöse Thromboembolie | <p><i>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</i></p> <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 jeweiligen Indikationen haben <p><i>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</i> keine</p> | keine |
| Arterielle Thromboembolien außer Myokardinfarkt | <p><i>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</i></p> <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 jeweiligen Indikationen haben <p><i>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</i> keine</p> | <p><i>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Erfassung unerwünschter Arzneimittelwirkungen und Signalerkennung hinausgehen:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Erfassungsbogen zur Nachverfolgung von unerwünschten Ereignissen (Hinweis: Einheitlicher Erfassungsbogen für alle arteriellen thromboembolische Ereignisse) |

| | | |
|--|--|---|
| Perforation | <p><i>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</i></p> <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 jeweiligen Indikationen haben <p><i>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</i> keine</p> | <p><i>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Erfassung unerwünschter Arzneimittelwirkungen und Signalerkennung hinausgehen:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Erfassungsbogen zur Nachverfolgung von UE |
| Leberversagen | <p><i>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • SmPC Abschnitte 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 jeweiligen Indikation haben <p><i>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</i> keine</p> | <p><i>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Erfassung unerwünschter Arzneimittelwirkungen und Signalerkennung hinausgehen:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Erfassungsbogen zur Nachverfolgung von UE |
| Behandlung von Schwangeren und Teratogenität | <p><i>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • SmPC Abschnitte 4.3 und 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 jeweiligen Indikationen haben <p><i>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</i> keine</p> | keine |
| Herzversagen | <p><i>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</i></p> <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 jeweiligen Indikationen haben <p><i>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</i> keine</p> | keine |

| Fehlende Informationen | | |
|--|---|---|
| Behandlung von Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung (Child Pugh B/C) | <p><i>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • SmPC Abschnitt 4.2 und 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 jeweiligen Indikationen haben <p><i>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</i> keine</p> | <p><i>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Erfassung unerwünschter Arzneimittelwirkungen und Signalerkennung hinausgehen:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Erfassungsbogen zur Nachverfolgung von UE |
| Behandlung von Patienten mit dunkler Hautfarbe/Afro-Amerikaner | <p><i>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</i></p> <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 jeweiligen Indikationen haben <p><i>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</i> keine</p> | keine |
| Behandlung von Patienten mit heilenden Wunden | <p><i>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</i></p> <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 jeweiligen Indikationen haben <p><i>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</i> keine</p> | keine |
| Behandlung von Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder Dialysepflicht | <p><i>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</i></p> <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 jeweiligen Indikation haben <p><i>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</i> keine</p> | keine |

| | | |
|--|---|---|
| Behandlung von Patienten mit Vollantikoagulation | <p><i>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</i></p> <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 jeweiligen Indikationen haben <p><i>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</i> keine</p> | keine |
| Interaktion von Ofev® mit hormonellen Kontrazeptiva | <p><i>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • SmPC Abschnitt 4.5 und 4.6 • Verordnung auf Verschreibung • Die Behandlung mit Ofev® sollte nur von Ärzten begonnen werden, die Erfahrung mit der Diagnose und Behandlung der jeweiligen Indikationen haben <p><i>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</i> keine</p> | <p><i>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Klinische Studie 1199.340 |
| Behandlung von Frauen während der Stillzeit | <p><i>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</i></p> <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 jeweiligen Indikationen haben <p><i>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</i> keine</p> | keine |
| Behandlung von SSc-ILD-Patienten mit pulmonaler Hypertonie | <p><i>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</i></p> <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 jeweiligen Indikationen haben <p><i>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</i> keine</p> | keine |

| |
|---|
| <p>Quellen: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020b; European Medicines Agency, 2020)</p> <p>DILI: Drug-induced Liver Injury (Arzneimittelinduzierte Leberschäden); GVP: Good Pharmacovigilance Practice (Bewährte Verfahren für die Pharmakovigilanz); IME: Important Medical Event (wichtiges medizinisches Ereignis); SSc-ILD: Systemic Sclerosis associated interstitial Lung Disease (interstitielle Lungenerkrankung bei systemischer Sklerose); SmPC: Summary of Product Characteristics (Fachinformation)</p> |
|---|

Tabelle 3-24: Pharmakovigilanz-Plan: Erforderliche zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten

| Studie | Studienziele | Sicherheitsanliegen | Meilenstein | Fälligkeit |
|--|---|---|--------------------------|-----------------|
| 1199.340 Phase I Studie | Untersuchung des Effekts mehrfacher oraler Gaben von Nintedanib auf die Kinetik der kombinierten Einmaldosisgabe von Ethinylestradiol und Levonorgestrel (Microgynon) | Fehlende Informationen zur Interaktion von Ofev mit hormonellen Kontrazeptiva | Geplante Einreichung CTR | 2. Quartal 2020 |
| <p>Quelle: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020b; European Medicines Agency, 2020)</p> <p>CTR: Clinical Trial Report (klinischer Studienbericht)</p> | | | | |

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 (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020b; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020a; European Medicines Agency, 2020).

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 3.4.6 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. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2020a. Fachinformation Ofev[®].
2. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG 2020b. EU-Risk-Management-Plan.
3. European Medicines Agency 2020. European Public Assessment Report - Ofev.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-25 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-25 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-25: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

| Nr. | Bezeichnung der ärztlichen Leistung | Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt) | Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein) |
|-----|--|---|--|
| 1 | Bestimmung der Aspartat-Aminotransferase (AST) | Seite 2, Abschnitt 4.4: | ja |
| 2 | Bestimmung der Alanin-Aminotransferase (ALT) | „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. [...] Patienten mit geringem Körpergewicht (< 65 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 | ja |
| 3 | Bestimmung der Gamma-Glutamyltransferase (GGT) | | ja |
| 4 | Bestimmung der alkalischen Phosphatase (AP) | | ja |
| 5 | Bestimmung des Bilirubinspiegels | | ja |

| | | | |
|--|--|--|--|
| | | führen kann (siehe Abschnitt 5.2). Bei Patienten mit diesen Risikofaktoren wird eine engmaschige Überwachung empfohlen.“ | |
| ALT: Alanin Aminotransferase; AP: Alkalische Phosphatase; AST: Aspartat Aminotransferase; GGT: Gamma-Glutamyltransferase; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung | | | |

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Stand Fachinformation Ofev®: Juli 2020 (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-25, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-25 bei.

Für jede der in Tabelle 3-25 angeführten ärztlichen Leistungen besteht eine EBM Ziffer. Somit sind keine ärztlichen Leistungen zwingend erforderlich, die bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Stand EBM: Quartal 3/2020 (Kassenärztliche Bundesvereinigung, 2020).

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Es bestehen keine zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2020. Fachinformation Ofev®.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung. 2020. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) - 3. Quartal 2020. Verfügbar unter:
https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_Stand_3_Quartal_2020.pdf [Zugriff am: 22.07.2020]