

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**

*Andere chronische progredient fibrosierende  
interstitielle Lungenerkrankungen*

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
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>8</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 .....	12
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	23
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	27
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	47
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	51
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	52
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	58
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	67
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	67
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie .....	69
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	71
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	72
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	75
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	76
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	79
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	80
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	81
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation .....	81
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	92
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	92
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	92
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	98
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	98
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	99
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V .....	100
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	102

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Pharmakologische Behandlungsmöglichkeiten für ILD. Modifiziert nach Maher and Wuyts, 2019 .....	24
Tabelle 3-2: Ein- und Ausschlusskriterien der Literaturrecherche zur Epidemiologie.....	29
Tabelle 3-3: Quelle zur Prävalenz der ILD .....	31
Tabelle 3-4: Ableitung der Prävalenz der ILD in Deutschland.....	33
Tabelle 3-5: Quellen zu Anteilen und Prävalenz der ILD-Entitäten .....	33
Tabelle 3-6: Anteile der Entitäten an der gesamten ILD-Population.....	36
Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten mit potenziell progredient fibrosierenden ILD-Entitäten .....	37
Tabelle 3-8: Quellen zur Häufigkeit der progredienten Fibrosierung.....	39
Tabelle 3-9: Anteile eines progredient fibrosierenden Phänotyps der ILD-Entitäten.....	41
Tabelle 3-10: Inzidenz der ILD .....	43
Tabelle 3-11: Inzidenz der ILD-Entitäten .....	43
Tabelle 3-12: Geschlechterverteilung der ILD und deren Entitäten .....	44
Tabelle 3-13: Alter der ILD und deren Entitäten .....	45
Tabelle 3-14: Erwartete Prävalenz und Inzidenz der PF-ILD in den nächsten fünf Jahren.....	47
Tabelle 3-15: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	48
Tabelle 3-16: Anzahl GKV-Patienten mit progredient fibrosierenden ILD-Entitäten.....	50
Tabelle 3-17: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	51
Tabelle 3-18: Datenquellen der Recherche .....	53
Tabelle 3-19: Suchtermini der Recherche in der MEDLINE-Datenbank .....	53
Tabelle 3-20: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	68
Tabelle 3-21: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	69
Tabelle 3-22: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	70
Tabelle 3-23: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	71
Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	73
Tabelle 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	74
Tabelle 3-26: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ....	75

Tabelle 3-27: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	76
Tabelle 3-28: Zusammenfassung der UAW nach Häufigkeitskategorie.....	89
Tabelle 3-29: Diarrhoe in den klinischen Studien über 52 Wochen .....	91
Tabelle 3-30: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung (Risk-Management-Plan) .....	93
Tabelle 3-31: Pharmakovigilanz-Plan: Erforderliche zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten.....	98
Tabelle 3-32: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind .....	101

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Einteilung der ILD: ILD-Entitäten, die einen progredient fibrosierenden Phänotyp aufweisen oder entwickeln können (fett gedruckt/umrandet) nach Cottin et al.....	14
Abbildung 2: Entitäten der ILD, die mit einem progredient fibrosierenden Phänotyp assoziiert sein können.....	15
Abbildung 3: Gemeinsamkeiten und Unterschiede von Fibrosemechanismen.....	16
Abbildung 4: Diagnose einer fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankung (ILD), die sich mit progredientem Phänotyp manifestieren kann. ....	17
Abbildung 5: Relative 5-Jahres-Überlebensraten verschiedener Krebsarten in Deutschland 2015-2016 mit Kodierung nach der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Classification of Diseases, ICD) Revision 10. ....	22
Abbildung 6: Mittlere absolute Veränderung der FVC gegenüber dem Ausgangswert über 52 Wochen der Kontrollgruppe der INBUILD Studie und INPULSIS Studien .....	23
Abbildung 7: Flow-Charts zur Suche nach Publikationen zur Prävalenz der ILD und progredient fibrosierenden ILD.....	58

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
5-HT	5-Hydroxytryptamine (Serotonin)
5-HT2	5-HT Rezeptor 2
ALT	Alanin-Aminotransferase
AP	Alkalische Phosphatase
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch
AVP	Apothekenverkaufspreis
BAL	Bronchoalveoläre Lavage
BI	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
BSC	Best Supportive Care
CHP	Chronische fibrosierende Hypersensitivitäts-Pneumonitis
CT	Computertomografie
CTD-ILD	Connective Tissue Disease-associated Interstitial Lung Disease (Kollagenose-assoziierte Interstitielle Lungenerkrankung)
DDD	Defined Daily Dose (Definierte Tagesdosis)
DIP	Desquamative Interstitielle Pneumonie
DL <sub>CO</sub>	Diffusing Capacity of the Lung for Carbon Monoxide (Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität)
DPLD	Diffuse Parenchymal Lung Disease (Diffuse parenchymale Lungenerkrankung)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECM	Extracellular Matrix (Extrazelluläre Matrix)
EEA	Exogen Allergische Alveolitis
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EPAR	European Public Assessment Report
ERS	European Respiratory Society
EU	Europäische Union
EUSTAR	European Scleroderma Trials and Research
FDA	U. S. Food and Drug Administration
FVC	Forced Vital Capacity (Forcierte Vitalkapazität)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
GBE-BUND	Gesundheitsberichterstattung des Bundes
GGT	Gamma-Glutamyltransferase
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HP	Hypersensitivitätspneumonitis
HRCT	High Resolution Computed Tomography (Hochauflösende Computer-Tomografie)
ICD	International Classification of Diseases (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme)
IIM	Idiopathische interstitielle Myositis
IIP	Idiopathische interstitielle Pneumonie
ILC1	Group 1 innate Lymphoid Cell
ILD	Interstitial Lung Disease (Interstitielle Lungenerkrankung)
iNSIP	Idiopathische nicht-spezifische interstitielle Pneumonie
IPAF	Interstitial Pneumonia with Autoimmune Features (Interstitielle Pneumonie mit autoimmunen Merkmalen)
IPF	Idiopathic Pulmonary Fibrosis (Idiopathische Lungenfibrose)
IU	International Unit (Internationale Einheit)
k. A.	keine Angabe
KI	Konfidenzintervall
lcSSc	Limitiert-kutane systemische Sklerose
LFT	Lungenfunktionstest
MCTD	Mixed Connective Tissue Disease (Gemischte Bindegewebskrankheit)
MDD	Multidisziplinäre Diagnostik
MESH	Medical Subject Heading
Mio.	Million
MMF	Mycophenolat Mofetil/Mycophenolsäure als Natriumsalz
NHS	National Health Service
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NSIP	Non-Specific Interstitial Pneumonia (Unspezifische interstitielle Pneumonie)
OP	Organisierende Pneumonie

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PDGF	Platelet-derived Growth Factor
PF-ILD	Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease (Prozedient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankung)
PM/DM-ILD	Polyomyositis- und Dermatomyositis-assoziierte interstitielle Lungenerkrankung
PZN	Pharmazentralnummer
RA-ILD	Rheumatoid Arthritis-associated Interstitial Lung Disease (Rheumatoide Arthritis-assoziierte interstitielle Lungenerkrankung)
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
SLE	Systemischer Lupus Erythematodes
SSc	Systemic Sclerosis (Systemische Sklerose)
SSc-ILD	Systemic Sclerosis-associated Interstitial Lung Disease (Interstitielle Lungenerkrankung bei systemischer Sklerose)
SS-ILD	Sjogren's Syndrome-associated Interstitial Lung Disease (Sjögren-Syndrom-assoziierte interstitielle Lungenerkrankung)
TGF- $\beta$	Transforming Growth Factor Beta
TH2	Typ2-T-Helferzellen
UIP	Usual Interstitial Pneumonia
UK	United Kingdom (Vereinigtes Königreich)
VC	Vital Capacity (Vitalkapazität)
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
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<sup>®</sup>) ist gemäß dem vorliegenden neuen Anwendungsgebiet indiziert zur Behandlung anderer chronischer progredient fibrosierender interstitiellen Lungenerkrankungen (andere chronische PF-ILD). Für das vorliegende Anwendungsgebiet hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- Best Supportive Care (BSC).

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

### 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).*

Am 29.06.2016 fand ein Beratungsgespräch beim G-BA unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Nintedanib (Ofev<sup>®</sup>) im Anwendungsgebiet anderer chronischer PF-ILD statt (Beratungsanforderung 2016-B-049, Niederschrift vom 24.08.2016). Aus diesem Beratungsgespräch ging hervor, dass basierend auf dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse für den Nachweis des medizinischen Zusatznutzens gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festzulegen ist:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Nintedanib als eine antifibrotische Behandlungsoption für Patienten mit progredient verlaufenden Formen interstitieller Lungenerkrankungen ist:

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

oder

- Best Supportive Care (BSC)

(Gemeinsamer Bundesausschuss, 2016).

Das vorliegende neue Anwendungsgebiet lautet: Ofev wird außerdem angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung anderer chronischer progredient fibrosierender interstitieller Lungenerkrankungen (ILDs) (siehe Abschnitt 5.1).

Für die Behandlung der idiopathischen Lungenfibrose (IPF), welche per Definition den Archetyp einer chronischen PF-ILD darstellt, ist Nintedanib bereits seit 2015 zugelassen und mit dem Beschluss vom 17.10.2019 vom G-BA mit einem beträchtlichen Zusatznutzen bewertet (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2019). Die IPF ist vom vorliegenden neuen Anwendungsgebiet nicht umfasst. Da Pirfenidon ausschließlich für die IPF zugelassen ist, entfällt diese Option als zweckmäßige Vergleichstherapie. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (BI) folgt den Empfehlungen des G-BA und erbringt den Nachweis des medizinischen Zusatznutzens von Nintedanib im vorliegenden neuen Anwendungsgebiet anderer chronischer PF-ILD gegenüber BSC. Hierzu wird die randomisiert kontrollierte Studie INBUILD (1199.247) herangezogen, welche Nintedanib in Kombination mit BSC (Nintedanib/BSC) mit einer Behandlung mit BSC allein (Placebo/BSC) vergleicht.

Wie vom G-BA in der Niederschrift vom 08.10.2014 zum Beratungsgespräch zu Nintedanib 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 INBUILD 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.*

Nicht zutreffend.

### **3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1**

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

Grundlage dieses Abschnittes ist die Niederschrift zum Beratungsgespräch mit dem G-BA vom 13.08.2014 (Beratungsanforderung 2014-B-048, Niederschrift vom 08.10.2014; (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. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2019. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Nintedanib (Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze). Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3989/2019-10-17\\_AM-RL-XII\\_Nintedanib\\_D-450.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3989/2019-10-17_AM-RL-XII_Nintedanib_D-450.pdf) [Zugriff am: 11.02.2020]

## 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

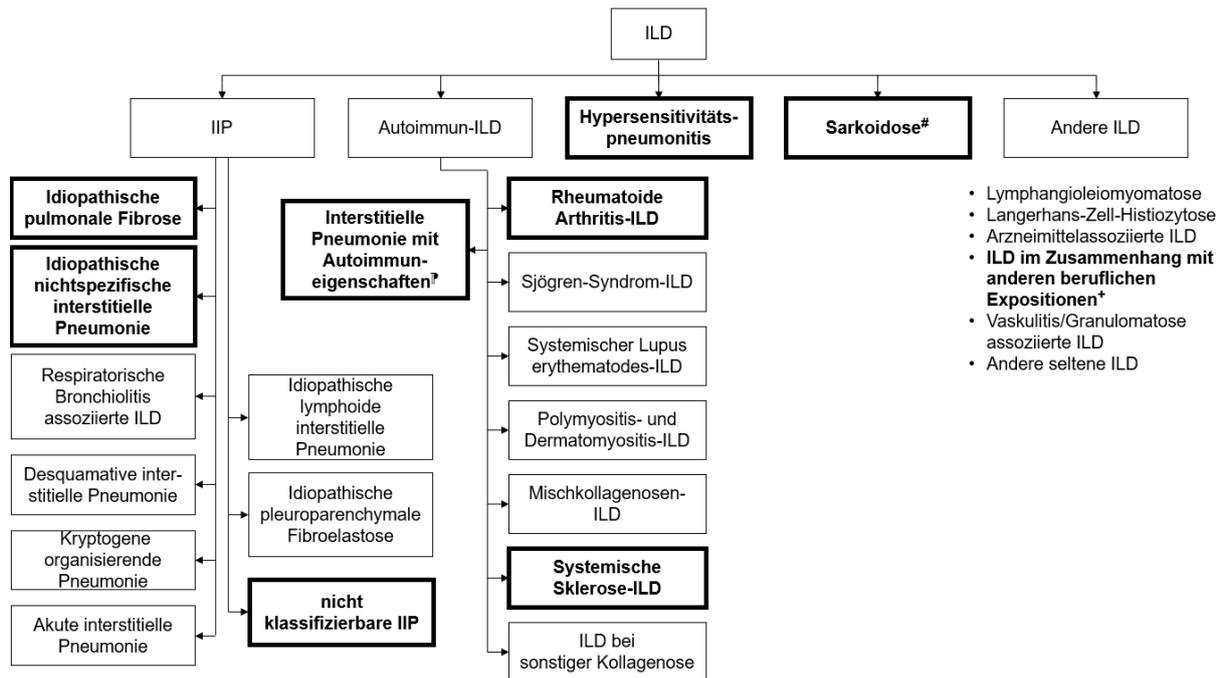
### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

*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 und Klassifikation**

Chronisch fibrosierende Lungenerkrankungen sind irreversible Erkrankungen des alveolären, interstitiellen und vaskulären Kompartiments der Lunge. Ausgelöst durch unterschiedlichste Schädigungsmechanismen führen sie zu einer progredienten fibroproliferativen Zerstörung der Lunge. Sie gehören zur Gruppe der interstitiellen Lungenerkrankungen (ILD) (Dartsch et al., 2019). Diese umfassen mehr als 200 Entitäten von Erkrankungen des Lungenparenchyms. Dazu zählen die idiopathischen interstitiellen Pneumonien (IIP), die Autoimmun-ILD, einschließlich der CTD-ILD (Connective Tissue Disease-ILD, darunter u.a. mit rheumatoider Arthritis assoziierte ILD [RA-ILD] oder mit systemischer Sklerose assoziierte ILD [SSc-ILD]), die chronische fibrosierende Hypersensitivitäts-Pneumonitis (CHP) sowie andere durch Umwelteinflüsse oder Exposition gegenüber Noxen hervorgerufene ILD (Abbildung 1) (Mikolasch & Porter, 2014; Flaherty et al., 2017; Cottin et al., 2018). Manche ILD weisen keine bekannte Ursache auf und werden idiopathisch genannt. Bei anderen ILD ist die Ursache bekannt. Hier können sie eine Komplikation sein, die sich bei vielen Krankheiten unterschiedlicher Ätiologie und unabhängig von der Grunderkrankung entwickeln kann.

Trotz patientenindividueller Behandlung der ILD mit in der klinischen Praxis eingesetzten Therapien manifestiert sich bei einem Teil der ILD-Patienten ein chronisch fibrosierender, progredienter Krankheitsverlauf. Dieser rasch fortschreitend fibrosierende Phänotyp der ILD wird als chronische progredient fibrosierende ILD (chronische PF-ILD) bezeichnet und ist durch eine zunehmende, irreversible Fibrosierung in der hochauflösenden Computertomografie (high-resolution computed tomography, HRCT), einen schnell fortschreitenden Verlust der Lungenvolumenkapazität, (Forcierte Vitalkapazität, FVC), eine Verschlechterung der respiratorischen Symptomatik und der Lebensqualität sowie durch erhöhte Mortalität charakterisiert (Gunnarsson et al., 2012; Winstone et al., 2014; Zamora-Legoff et al., 2017; Cottin et al., 2018; Wells et al., 2018; Cottin, 2019; Wijsenbeek et al., 2019; Wong et al., 2020). Die ILD-Entitäten, die mit hoher Wahrscheinlichkeit einen progredient fibrosierenden Phänotyp aufweisen oder entwickeln können sind in Abbildung 1 hervorgehoben (fett gedruckt/umrandet).



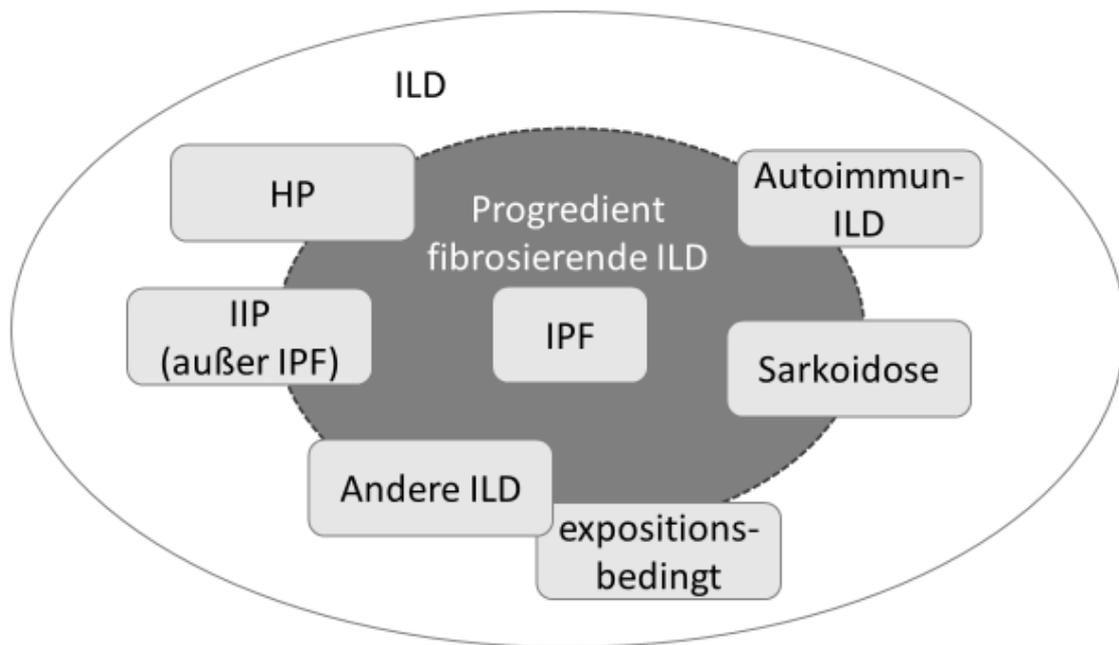
Quelle: modifiziert nach (Cottin et al., 2018)

Abbildung 1: Einteilung der ILD: ILD-Entitäten, die einen progredient fibrosierenden Phänotyp aufweisen oder entwickeln können (fett gedruckt/umrandet) nach Cottin et al.

IIP: Idiopathische interstitielle Pneumonie, ILD: Interstitial Lung Disease (Interstitielle Lungenerkrankung); #: nur Sarkoidose im Stadium IV; ¶: keine etablierte klinische Diagnose; +: z.B. Asbestose, Silikose

Der Archetyp der chronischen PF-ILD ist dabei die IPF (siehe Abbildung 2), welche regelhaft einen progredienten Verlauf nimmt und sich durch eine besonders hohe Mortalität auszeichnet (Wijsenbeek et al., 2019). Sie ist durch eine progrediente Fibrose, Vernarbung der Lunge und ein radiologisches Muster, das als usual interstitial pneumonia (UIP) bekannt ist, charakterisiert (Raghu et al., 2011; Martinez et al., 2017; Richeldi et al., 2017; Behr et al., 2020).

Es gibt eine Vielzahl klinischer und mechanistischer Parallelen zwischen IPF und anderen ILD, die sich mit einem progredient fibrosierenden Phänotyp manifestieren (Solomon et al., 2013; Kreuter et al., 2017; Wells et al., 2018). Mit Blick auf ihre überlappenden klinischen, radiologischen und pathologischen Merkmale, werden fibrosierende ILD, die sich mit einem progredienten Phänotyp trotz verfügbarer Therapie manifestieren, in der aktuellen Literatur sowie in wissenschaftlichen Fachkreisen, wie der IPF Consensus Working Group, als PF-ILD bezeichnet (Mikolasch & Porter, 2014; Flaherty et al., 2017; Cottin et al., 2018; Wells et al., 2018; Cottin et al., 2019; Kolb & Vasakova, 2019; Wijsenbeek et al., 2019). Die gemeinsamen pathophysiologischen Eigenschaften der fibrosierenden ILD, die sich mit einem progredienten Phänotyp manifestieren, lassen die Option eines übergreifenden therapeutischen Ansatzes sinnvoll erscheinen. Die ILD-Entitäten, die einen progredient fibrosierenden Phänotyp aufweisen oder entwickeln können und unter dem Begriff PF-ILD zusammengefasst werden, visualisiert Abbildung 2.



Quelle: modifiziert nach (Cottin et al., 2019)

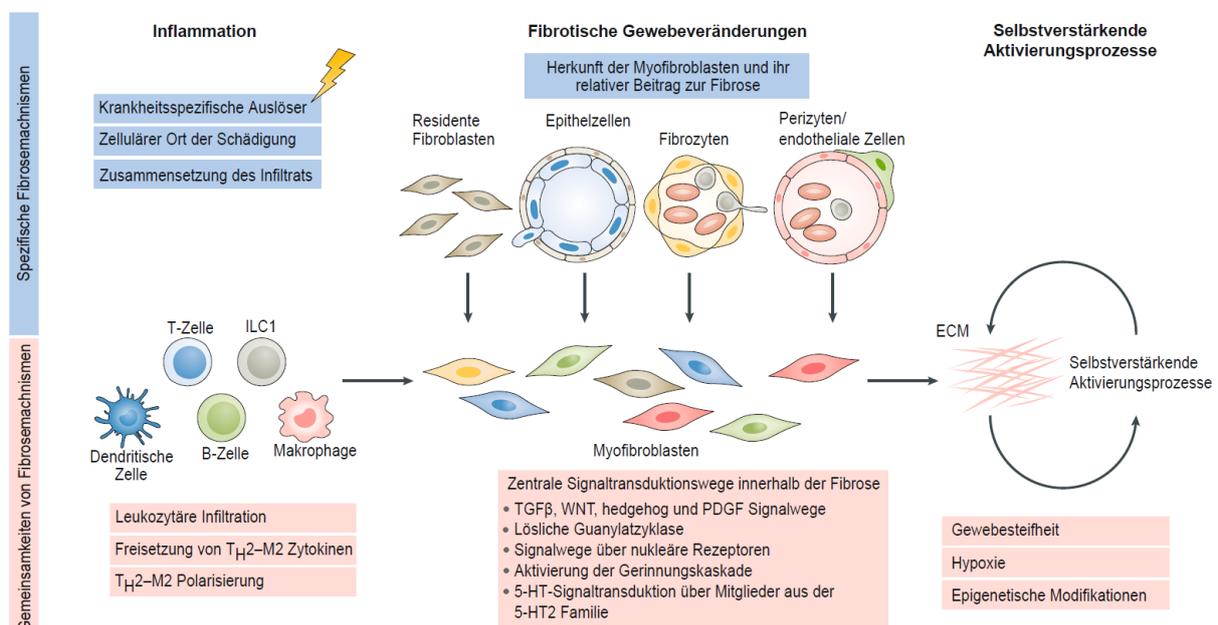
Abbildung 2: Entitäten der ILD, die mit einem progredient fibrosierenden Phänotyp assoziiert sein können.

HP: Hypersensitivitäts-Pneumonitis; IIP: Idiopathische interstitielle Pneumonie; ILD: Interstitial Lung Disease (Interstitielle Lungenerkrankung); IPF: Idiopathic Pulmonary Fibrosis (Idiopathische Lungenfibrose)

### Ätiologie und Pathogenese

Der wissenschaftliche Konsens für die Entstehung einer chronischen PF-ILD ist, dass sich infolge einer Schädigung der Lunge eine Lungenfibrose entwickelt, die progredient wird und sich unabhängig von der ursprünglichen Ursache oder des ursprünglichen Triggers selbst aufrechterhält (Flaherty et al., 2017; Harari, 2018; Wells et al., 2018). Patienten mit bestimmten Arten von ILD haben ein besonderes Risiko, einen progredienten Phänotyp zu entwickeln, der durch einen sich selbst erhaltenden Verlauf charakterisiert ist (siehe Abbildung 1; (Cottin et al., 2018)). Der hauptsächliche Defekt bei den ILD ist die Störung des distalen Lungenparenchyms. Eine Schädigung der Zellen des Alveolarepithels löst einen Reparaturmechanismus aus, der mit einer entzündlichen Reaktion einhergeht. Die auslösende Schädigung kann hierbei über die Atemwege (z.B. durch Einatmen von Mineralfasern oder Stäuben bei Umwelterkrankungen oder durch Sensibilisierung gegenüber Inhalationsallergenen bei der Hypersensitivitäts-Pneumonitis [HP]) oder über die Blutbahn erfolgen, z.B. durch Medikamente induzierte ILD oder mit Bindegewbserkrankung assoziierte ILD [CTD]). Der Reparaturprozess infolge der Schädigung äußert sich in Form einer Entzündung, einer Fibrose oder einer Kombination aus beiden. Es kommt im Verlauf zu einer Verselbstständigung des Fibrosierungsvorgangs, so dass die Lungenfibrose auch autark ohne Vorhandensein der ursprünglichen Triggers weiter voranschreitet (Flaherty et al., 2017).

Bei fibrotischen Erkrankungen liegen gemeinsame und spezifische fibrotische Mechanismen vor, die in die Initiierung und das Fortschreiten fibrotischer Erkrankungen einbezogen sind und die frühe Phase der Gewebsfibrose und die späteren Phasen des fibrotischen Gewebeumbaus vorantreiben. Krankheits- und lokalisationspezifische Auslöser fördern die Gewebsinfiltration mit Leukozyten und deren Aktivierung sowie die Polarisation von T-Helfer 2 (TH2)-M2 Makrophagen, mit nachfolgender Sekretion von profibrotischen Zytokinen. Dieses profibrotische Milieu aktiviert Gewebsfibroblasten und induziert eine Transdifferenzierung verschiedener Zelltypen, einschließlich Epithelzellen, Perizyten, Endothelzellen sowie dem Knochenmark zugehörige Fibrozyten zu Myofibroblasten. Der fortschreitende Umbau des Gewebes induziert durch Gewebesteifheit oder Hypoxie sich selbst erhaltende Aktivierungsschleifen, die einen persistent aktivierten Phänotyp von Myofibroblasten bei fibrotischen Erkrankungen fördern (siehe Abbildung 3; (Distler et al., 2019)).



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

Abbildung 3: Gemeinsamkeiten und Unterschiede von Fibrosemechanismen.

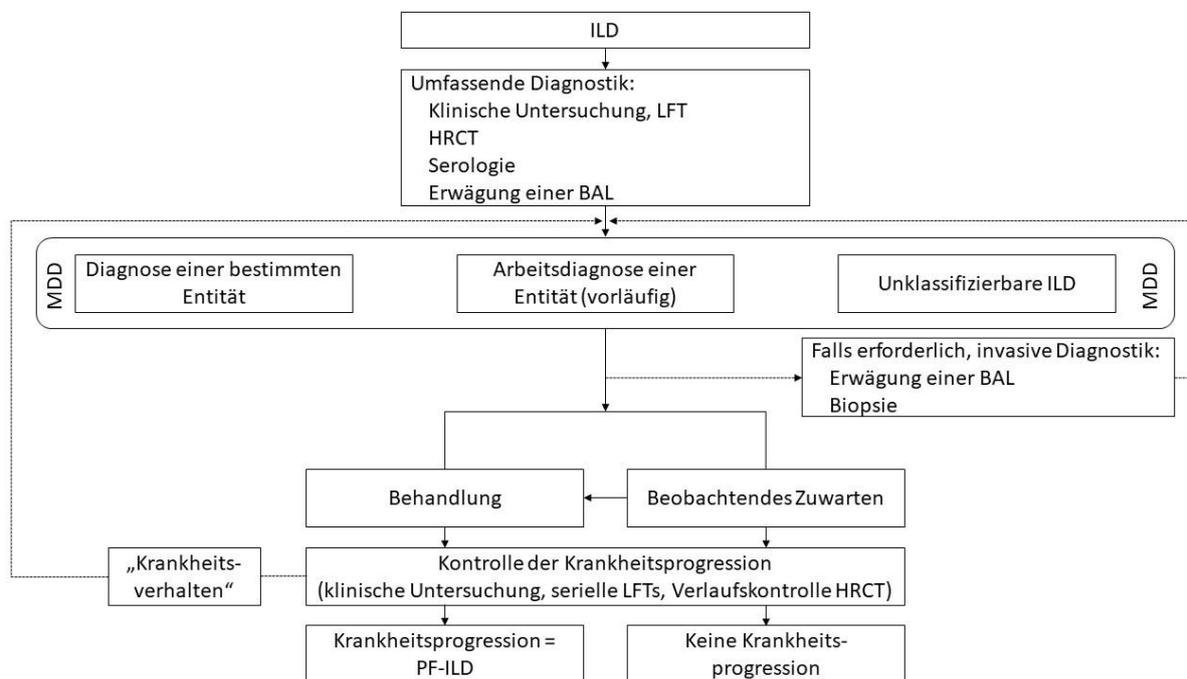
5-HT: 5-Hydroxytryptamine (Serotonin); 5-HT2: 5-HT Rezeptor 2; ECM: Extracelluläre Matrix (Extrazelluläre Matrix); ILC1: Group 1 innate Lymphoid Cell; PDGF: Platelet-derived Growth Factor; TGFβ: Transforming Growth Factor Beta.

### Diagnose und klinische Beschreibung

Die Differenzialdiagnose von ILD erfolgt in multidisziplinärer Zusammenarbeit im Rahmen eines ILD-Boards unter Einbeziehung von Pneumologen, Rheumatologen, Radiologen und Pathologen (De Sadeleer et al., 2018). Untersuchungen schließen den klinischen Befund, die Anamnese, Raucherstatus, Lungenfunktionstests, insbesondere FVC-Messung, serologische Untersuchungen, Bildgebung und, falls erforderlich, Lungenbiopsie ein (Raghu et al., 2011; Travis et al., 2013; Martinez et al., 2017). Da die charakteristischen Veränderungen der Lunge im HRCT sichtbar sind (Flaherty et al., 2017), ist diese in fast allen Fällen das primäre diagnostische Verfahren (Martinez et al., 2017) und kann, unter Beachtung der

Strahlenschutzbestimmungen, im Krankheitsverlauf hilfreich sein, eine Progression zu evaluieren (Ryerson et al., 2013; Jacob et al., 2017). Lungenbiopsie und Bronchoskopie sind in sehr seltenen Fällen in Erwägung zu ziehen, wenn andere Untersuchungen keine schlüssigen Ergebnisse liefern. Vor einer Lungenbiopsie ist das Risiko von Komplikationen, einschließlich akuten Verschlechterung der Lungenerkrankung und Tod, zu bedenken. In Abhängigkeit von der Diagnosesicherheit sollte die Diagnose einer ILD als sicher, vorläufig oder nicht-klassifizierbar kategorisiert werden. Neben einer ausführlichen Anamnese, insbesondere zur respiratorischen Symptomatik und der Beurteilung des klinischen Bildes, sind insbesondere die Bestimmung der FVC, die radiologische Untersuchung mittels HRCT Methoden zur Diagnosestellung und Verlaufskontrolle einer ILD.

Zur Diagnose der chronischen PF-ILD schlagen Experten, basierend auf dem aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse, den in Abbildung 4 dargestellten Algorithmus vor (Cottin et al., 2018).



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

Abbildung 4: Diagnose einer fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankung (ILD), die sich mit progredientem Phänotyp manifestieren kann.

BAL: bronchoalveoläre Lavage; HRCT: High Resolution Computed Tomography (Hochauflösende Computer-Tomografie); LFT: Lungenfunktionstest; MDD: Multidisziplinäre Diagnostik; PF-ILD: Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease (Progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankung)

Patienten mit chronischer PF-ILD zeigen radiologische Merkmale einer diffusen fibrosierenden Lungenerkrankung mit einem Ausmaß größer als >10% im HRCT. Ihre Lungenfunktion, respiratorischen Symptome oder der radiologische Befund der Fibrose verschlechtern sich trotz patientenindividueller Behandlung der ILD mit in der klinischen Praxis eingesetzten Therapien.

Dementsprechend basierten die Kriterien für Progression im Prüfplan auf der Einschätzung dieser drei Faktoren der Krankheitsaktivität durch die Prüfarzte. Patienten konnten an der INBUILD Studie teilnehmen, wenn sie innerhalb von 24 Monaten vor dem Screening mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllten:

- FVC-Abnahme von  $\geq 10\%$  des Sollwertes
- FVC-Abnahme von  $\geq 5\%$  bis  $< 10\%$  des Sollwertes in Kombination mit einer Zunahme der respiratorischen Symptome
- FVC-Abnahme von  $\geq 5\%$  bis  $< 10\%$  des Sollwertes in Kombination mit einer Zunahme der fibrotischen Veränderungen in den bildgebenden Verfahren des Thorax
- Zunahme der respiratorischen Symptome sowie der fibrotischen Veränderungen in den bildgebenden Verfahren des Thorax

Für die klinische Praxis wird die Identifizierung von Patienten mit chronischer PF-ILD basierend auf FVC, HRCT und Symptomatik als pragmatischer Ansatz beschrieben (Wijsenbeek M., 2020 ). Dieses Vorgehen entspricht den diagnostischen Vorgaben der INBUILD Studie.

#### *Spirometrie (Forcierte Vitalkapazität)*

Die spirometrische Messung von Lungenfunktionsparametern ist eine einfache, schnelle und nichtinvasive Untersuchung zur Ermittlung von Lungenvolumina. Die Vitalkapazität (VC) ist die Volumendifferenz, die am Mund zwischen der Atemlage vollständiger Inspiration und der Atemlage vollständiger Expiration gemessen werden kann. Erfolgt die Expiration forciert so kann die „forcierte Vitalkapazität“ (FVC) ermittelt werden. Die FVC gibt somit das Lungenvolumen zwischen maximaler Einatmung und maximaler forcierter Ausatmung an. Bei Patienten mit anderen chronischen PF-ILD liegt der jährliche Verlust der FVC ohne antifibrotische Therapie bei etwa 188 ml (Flaherty et al., 2019) (vgl. Modul4, Abschnitt 4.3.1.3.1.2). Das Ausmaß ist damit vergleichbar mit dem, das aus den INPULSIS-Studien für IPF, dem archetypischen Vertreter der chronischen PF-ILD, abzuleiten ist (Richeldi et al., 2014). Im Vergleich dazu beträgt der altersbedingte jährliche Verlust der FVC bei Gesunden ca. 30-65 ml (Brändli et al., 1996; Janssens, 2005; Torrisi et al., 2017).

#### *Radiologie*

Es gibt verschiedene radiologische Muster, die auf eine chronische PF-ILD hinweisen. Charakteristische bildgebende Befunde einer chronisch fibrosierenden Lungenerkrankung sind in gewissem Umfang Milchglas, Traktionsbronchiektasen als Ausdruck der stattgefundenen Vernarbung und/oder Honigwaben („honeycombing“). Die wichtigsten Muster sind das „Usual interstitial pneumonia“(UIP)- sowie das „Non-specific interstitial pneumonia“ (NSIP)-Muster (Dartsch et al., 2019).

Bei der radiologischen Beurteilung hat sich gezeigt, dass die HRCT-Diagnose eines Usual Interstitial Pneumonia (UIP)-Musters mit einem histologischen UIP-Lungenbefund (Raghu et al., 2011) und einer schlechten Prognose der Patienten mit ILD (Lynch et al., 2005; Walsh et

al., 2014) korreliert. Die erste moderne Klassifikation der interstitiellen Lungenerkrankungen wurde bereits in den 60-iger und 70-iger Jahren des 20. Jahrhunderts erarbeitet. Bereits damals galt die „usual interstitial pneumonia“ (UIP; gewöhnliche interstitielle Pneumonie) als besonders aggressiv (Behr & Costabel, 2010). Ein UIP-Muster wurde als charakteristisch für das Krankheitsbild der IPF, dem Archetyp der chronischen PF-ILD, erkannt, bei der es sich um eine progrediente und tödlich verlaufende fibrosierende Lungenerkrankung unbekannter Ursache handelt (Behr, 2013). Der Befund eines UIP-Musters kann entweder durch Lungenbiopsie oder HRCT gesichert werden. Aufgrund der Risiken der Lungenbiopsie hat sich das HRCT zum Standard der Untersuchung und Diagnostik von Patienten mit ILD entwickelt.

In der HRCT ist ein UIP-Muster durch Honigwabemuster, Traktionsbronchiektasien bzw. Traktionsbronchiolektasien, feine retikuläre Verdichtungen oft im Verbund mit milchglasartige Verdichtungen des Lungenparenchyms charakterisiert (Hansell et al., 2008; Wormanns, 2015). Die Verteilung ist dabei durch eine subpleurale und basale Prädominanz, die oft heterogen und asymmetrisch ist, charakterisiert (Behr et al., 2020). Patienten ohne diese Kombination radiologischer Zeichen, werden als Patienten mit anderen HRCT-Mustern einer Fibrose bezeichnet und können auch einen progredienten Verlauf ihrer Erkrankung zeigen.

Ausgedehnte Milchglasveränderungen als Ausdruck einer Fibrose unterhalb der Auflösungsgrenze der konventionellen HRCT oder einer ausgedehnten Entzündungsreaktion sind das zentrale Zeichen des NSIP-Musters. Weiterhin können Retikulationen, Traktionsbronchiektasien sowie geringfügige Honigwabemuster vorkommen (Travis et al., 2013).

### **Symptomatik und Krankheitsverlauf**

Die chronische PF-ILD ist durch eine rasch fortschreitende Fibrose des Lungenparenchyms, eine Verschlechterung respiratorischer Symptome und der Lebensqualität, eine Abnahme der Lungenfunktion trotz verfügbarer Therapie und schlussendlich durch eine frühe Sterblichkeit gekennzeichnet (Flaherty et al., 2017; Cottin et al., 2018; Wells et al., 2018; Cottin, 2019; Kolb & Vasakova, 2019).

Einer der wichtigsten physiologischen Parameter zur Beurteilung der Progredienz der Erkrankung ist die forcierte Vitalkapazität (FVC). Bei einer ILD kommt es aufgrund der zunehmenden Vernarbung zu einer Gewebeschrumpfung und eingeschränkter Elastizität der Lunge, die in der funktionellen Konsequenz eine mit der Zeit fortschreitende Abnahme der FVC zur Folge hat, sodass die Belüftung der Lunge zunehmend eingeschränkt wird bzw. eine erhebliche Atemanstrengung des Patienten erfordert. Die Abnahme der FVC bei der chronischen PF-ILD korreliert dabei sowohl mit dem Fortschreiten der Erkrankung als auch mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko (siehe Modul 4, Abschnitt 4.5.4). So zeigen zahlreiche Studien, dass eine Verschlechterung der FVC um mindestens 10% als relevanter Prädiktor für Mortalität anzusehen ist. Tritt eine derartige Verschlechterung der FVC ein, steigt die Mortalität um bis zu einem Faktor von acht an, wobei die Zahl zwischen den einzelnen Studien etwas variiert (Flaherty et al., 2003; Latsi et al., 2003; Jegal et al., 2005; Collard et al., 2007; Zappala et al., 2010; du Bois et al., 2011; Richeldi et al., 2012; Song et al., 2013; Reichmann et al., 2015).

Dabei erweist sich der Zusammenhang als robust über unterschiedliche Untersuchungsdauern und Patientenpopulationen. In zwei der Studien wurde bereits für einen FVC-Abfall von mehr als 5% ein statistisch signifikant erhöhtes Mortalitätsrisiko nachgewiesen (Zappala et al., 2010; Reichmann et al., 2015) (siehe Modul 4, Abschnitt 4.5.4). Der sehr deutliche Zusammenhang zwischen der jährlichen FVC-Abnahme und der Mortalität wird auch im Studienvergleich der INBUILD und INPULSIS deutlich. Ein Abfall der FVC um >10% war sowohl in der INBUILD Studie als auch in den INPULSIS Studien mit einem erhöhten Risiko zu versterben assoziiert (Brown et al., 2020).

Eine schwerwiegende Komplikation der chronischen PF-ILD ist die akute Exazerbation (Kolb et al., 2018). Akute Exazerbationen sind erhebliche rapide Verschlechterungen des Gesundheitszustandes der Patienten. Leitsymptom der akuten Exazerbation ist dabei das Neuauftreten oder die Zunahme einer Dyspnoe (Leuschner & Behr, 2017; Kolb et al., 2018). Weitere Symptome können eine Verschlimmerung des Hustens, Auftreten von Fieber und ggf. vermehrtes Sputum sein; zudem kann es zu einem abrupten Abfall der FVC im Rahmen dieses Fibroseschubes kommen (Parambil et al., 2005; Kim et al., 2006b; Park et al., 2007; Olson et al., 2008; Johannson & Collard, 2013; Kolb et al., 2018). Die International Working Group um Collard et al. definiert akute Exazerbationen bei IPF als akute, klinisch signifikante respiratorische Verschlechterung, charakterisiert durch das Neuauftreten oder die Zunahme einer Dyspnoe innerhalb der letzten 4 Wochen und radiologisch einhergehend mit neuen, umfangreichen alveolaren Anomalitäten (Collard et al., 2016; Koyama et al., 2017). Die aktuelle Definition umfasst demnach nicht nur Ereignisse unbekannter bzw. nicht identifizierbarer Ätiologie, sondern schließt sowohl idiopathische als auch solche mit bekanntem Auslöser (z.B. Infektion, Arzneimittelinduktion, Aspiration) ein. Diese Definition steht im Einklang mit den Empfehlungen zur Diagnose akuter Exazerbationen bei Patienten mit chronischer PF-ILD (Kolb et al., 2018).

Unabhängig von der Grunderkrankung, sind akute Exazerbationen bei Patienten mit chronischer PF-ILD immer ein akut lebensbedrohliches Ereignis mit hoher Sterblichkeit innerhalb von 6-12 Monaten (Huie et al., 2010; Tachikawa et al., 2012; Moua et al., 2016; Kolb et al., 2018). Mit Ausnahme der IPF basiert die Evidenz zu Mortalitätsraten bei Patienten mit ILD bzw. anderen chronischen PF-ILD und akuten Exazerbationen auf geringen Fallzahlen, die jedoch allesamt auf eine hohe Sterblichkeit hinweisen. So ergab eine Analyse unter Patienten mit Kollagenose-assoziiertes ILD und akuter Exazerbation eine Sterblichkeit von 34% innerhalb von 90 Tagen (Tachikawa et al., 2012). Eine weitere Studie an einer Patientengruppe mit unterschiedlichen Grunderkrankungen kam mit einer Mortalitätsrate von 35% über 90 Tage zu einem sehr ähnlichen Ergebnis (Miyashita et al., 2018). Beobachtungen über einen längeren Zeitraum von durchschnittlich 6 Jahren fanden unter Patienten mit Kollagenose-assoziiertes ILD und akuter Exazerbation eine Mortalität von 83%, wobei die Mehrzahl der Patienten innerhalb eines Zeitraums von 40 Tagen nach Auftreten der akuten Exazerbation verstarb (Suda et al., 2009). In einer Analyse zu Patienten mit RA-ILD verstarben innerhalb einer durchschnittlichen Beobachtungszeit von 8,5 Jahren 64% der Patienten mit akuter Exazerbation, während in der Vergleichsgruppe ohne solches Ereignis lediglich 5% verstarben (Hozumi et al., 2013). Im Zusammenhang mit den hier genannten Erhebungen ist zu erwähnen,

dass die vorliegende Evidenz keine Einschätzung des Anteils an Patienten mit progredient fibrosierendem Phänotyp zulässt. Es ist jedoch davon auszugehen, dass der Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Exazerbationen und Mortalität unter Patienten mit ausschließlich progredient fibrosierendem Phänotyp mindestens genauso hoch oder höher ausfällt.

### **Prognose**

Im Vergleich zur IPF, dem Archetyp der chronischen PF-ILD, ist die derzeitige Datenlage zur Prognose von anderen Formen der chronischen PF-ILD weniger umfangreich. Die Prognose scheint jedoch vergleichbar zu sein (Jegal et al., 2005; Hanak et al., 2008; Fernandez Perez et al., 2013; Strand et al., 2014). Mit einer medianen Überlebenszeit ab Diagnosestellung von zwei bis vier Jahren ist die Prognose bei der IPF äußerst ungünstig (Behr, 2013; Raghu et al., 2014; Ryerson & Kolb, 2018; Strongman et al., 2018). Es wird von einer 5-Jahres-Überlebensrate von 20% bis 40% ausgegangen (Bjoraker et al., 1998; Kim et al., 2006a; Ley et al., 2011). Insbesondere das Auftreten einer akuten Exazerbation ist mit einer besonders schlechten Prognose und häufigen Krankenhausaufenthalten assoziiert (siehe Abschnitt Symptomatik und Krankheitsverlauf; (Huie et al., 2010; Tachikawa et al., 2012; Moua et al., 2016; Kolb et al., 2018)).

Auch andere ILD sind mit einer hohen Mortalität assoziiert (Kolb & Vasakova, 2019). So hat die mit rheumatoider Arthritis assoziierte ILD (RA-ILD) eine hohe Sterblichkeit, insbesondere bei Patienten mit UIP-Muster im HRCT (Bongartz et al., 2010; Kim et al., 2010; Solomon et al., 2016). Eine retrospektive Analyse von Daten eines Zuweisungszentrums für Patienten mit RA-ILD fand eine mediane Überlebenszeit von 5 Jahren bei 82 Patienten ab der Erstvorstellung (3,2 Jahre bei Patienten mit UIP-Muster im HRCT) (Kim et al., 2010). Auch die fibrosierende Hypersensitivitäts-Pneumonitis (HP) hat eine schlechte Prognose. Eine aktuelle Analyse von US Krankenversicherungsdaten zeigte, dass sieben Jahre nach Diagnosestellung nur noch 58% der Patienten mit fibrosierender HP lebten (Fernandez Perez et al., 2018). Ein systematischer Literaturreview fand, basierend auf vier Studien, für nicht-klassifizierbare IIP eine 5-Jahres-Überlebensrate von 46 bis 70% (Guler et al., 2018). Zu den hier genannten Erhebungen ist ebenfalls zu erwähnen, dass die vorliegende Evidenz keine Einschätzung des Anteils an Patienten mit progredient fibrosierendem Phänotyp zulässt. Vor dem Hintergrund des rasch fortschreitenden Phänotyps der chronischen PF-ILD ist davon auszugehen, dass die 5-Jahres-Überlebensrate vergleichsweise geringer ist. Diese Annahme sowie die in der Literatur für ILD berichteten Mortalitätsdaten liegen in einem Bereich, der konsistent ist mit der Gesamtsterblichkeit von etwa 13,6% innerhalb einer mittleren Beobachtungsdauer von 18,6 Monaten, die in der Kontrollgruppe (Placebo/BSC) der INBUILD Studie beobachtet wurde (siehe Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3). Es ist anzunehmen, dass die 5-Jahres-Überlebensrate bei der chronischen PF-ILD damit schlechter ist als bei vielen Krebserkrankungen (Abbildung 5).

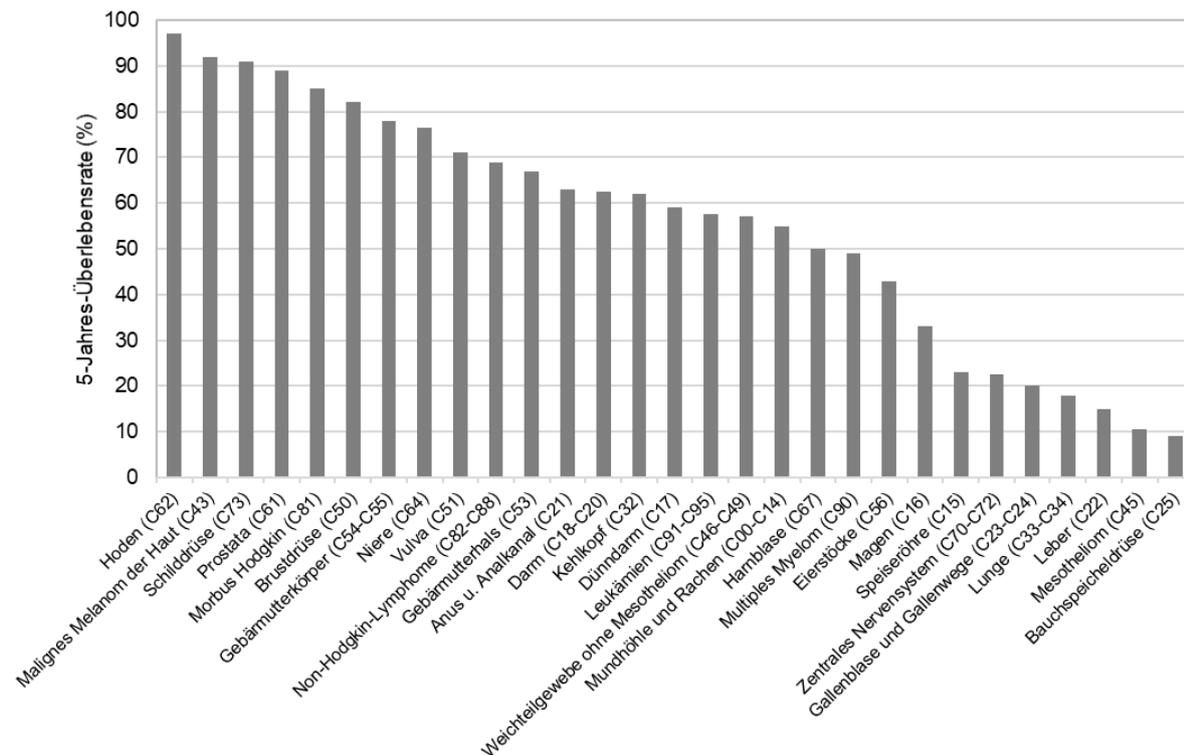
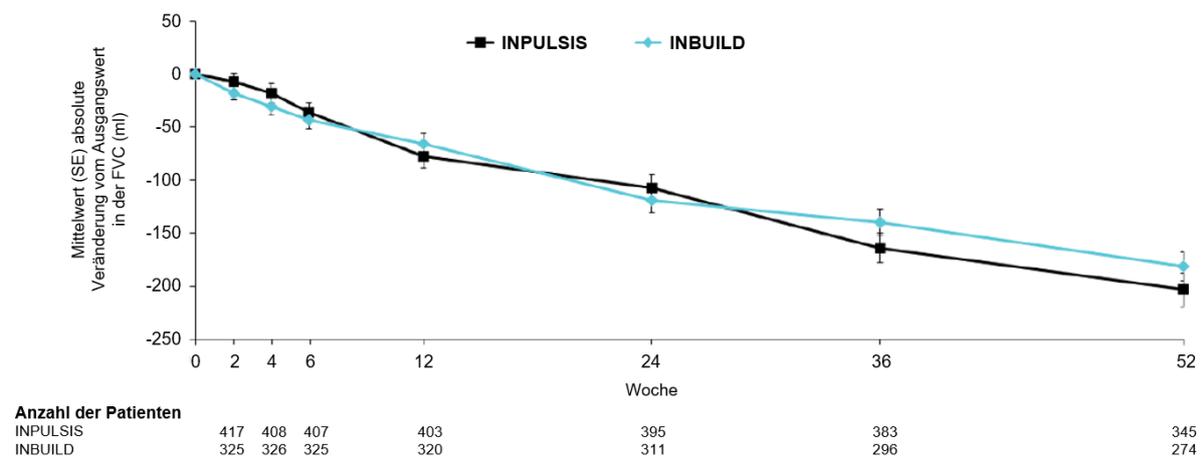


Abbildung 5: Relative 5-Jahres-Überlebensraten verschiedener Krebsarten in Deutschland 2015-2016 mit Kodierung nach der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Classification of Diseases, ICD) Revision 10.

5-Jahres-Überlebensrate der Krebserkrankungen basierend auf Zahlen des Robert-Koch-Instituts ((Robert Koch-Institut & Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., 2019) und (Robert Koch-Institut, 2020): Datenbankabfrage: altersstandardisiert, Mittelwert aus männlich und weiblich).

In Bezug auf die Prognose und den Krankheitsverlauf lassen außerdem die in den IPF Studien (INPULSIS-1, INPULSIS-2, TOMORROW, Studie 1199.187) und in der INBUILD Studie erhobenen Daten einen Vergleich der IPF und anderer Formen der chronischen PF-ILD zu. So zeigt sich hinsichtlich Mortalität, jährliche FVC-Abnahme und akuten Exazerbationen ein sehr vergleichbares Bild. In der Kontrollgruppe (Placebo/BSC) der IPF Studien und der INBUILD Studie lag die Gesamtmortalität innerhalb eines Jahres bei 7,7% bzw. 5,1%, die jährliche FVC-Abnahme über 52 Wochen bei 221,30 ml bzw. 187,78 ml und die Inzidenz akuter Exazerbationen bei 7,1% bzw. 6,6% ((Gemeinsamer Bundesausschuss, 2019a); siehe Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3). Auch Brown et. al beleuchten vergleichend die Daten der INBUILD und INPULSIS Studien (Brown et al., 2020). Die Befunde weisen darauf hin, dass Patienten mit fibrosierenden ILD, die trotz Behandlung einen progredienten Verlauf haben, eine ähnlich schlechte Prognose wie unbehandelte IPF-Patienten haben (Brown et al., 2020). Der zeitliche Verlauf der absoluten FVC-Abnahme war in den INPULSIS Studien und der INBUILD Studie fast deckungsgleich (Abbildung 6).



Quelle: modifiziert nach (Brown et al., 2020)

Abbildung 6: Mittlere absolute Veränderung der FVC gegenüber dem Ausgangswert über 52 Wochen der Kontrollgruppe der INBUILD Studie und INPULSIS Studien

### Charakterisierung der Zielpopulation

Die Zielpopulation von Nintedanib umfasst erwachsene Patienten mit anderen chronischen PF-ILD. Ausgenommen sind Patienten mit IPF, für deren Behandlung Nintedanib bereits zugelassen ist und der Zusatznutzen von Nintedanib mit dem Beschluss vom 17.10.2019 durch den gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) bewertet wurde (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2019b).

### 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.*

### Therapie der ILD

Mit Ausnahme der IPF, für deren Behandlung Nintedanib und Pirfenidon zugelassen sind, gibt es für Patienten mit anderen chronischen PF-ILD keine zugelassene Therapie. Auch gibt es mit Ausnahme von IPF (Raghu et al., 2011; Raghu et al., 2015) und SSc-ILD (Kowal-Bielecka et al., 2009; Kowal-Bielecka et al., 2017) keine internationalen Leitlinien zur Behandlung von fibrosierenden ILD. Auch wenn die Wirksamkeit und Sicherheit einer Immunsuppression in der Behandlung von ILD nicht erwiesen sind, gilt diese dennoch als therapeutische Hauptstütze für alle fibrosierenden ILD, mit Ausnahme der IPF. Trotz patientenindividueller Behandlung der ILD mit solchen in der klinischen Praxis eingesetzten Therapien, verschlechtern sich die

Lungenfunktion, respiratorischen Symptome bzw. der radiologische Befund der Fibrose von Patienten mit chronischer PF-ILD. Im Zusammenhang mit diesen Therapieansätzen ist ein Auslöser zur Besorgnis, dass die Immunsuppression auch für die Behandlung der IPF als Goldstandard galt, bis die Ergebnisse der PANTHER-IPF Studie zeigten, dass die Kombination aus Prednison, Azathioprin und N-Acetylcystein, nicht jedoch von N-Acetylcystein allein, mit einem erhöhten Risiko der Hospitalisierung und Mortalität in der Gruppe der Patienten unter Immunsuppression verbunden war (Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research et al., 2012; IPFnet et al., 2014).

Tabelle 3-1 stellt pharmakologische Therapieoptionen dar, wie sie auch zum Teil im deutschen Versorgungskontext zur Anwendung bei ILD kommen (Maher & Wuyts, 2019).

Tabelle 3-1: Pharmakologische Behandlungsmöglichkeiten für ILD. Modifiziert nach Maher and Wuyts, 2019

Typen der ILD	Behandlungsoptionen	Zulassungsstatus
IPF	Nintedanib Pirfenidon	Nintedanib für IPF zugelassen Pirfenidon für IPF zugelassen
SSc-ILD	MMF Cyclophosphamid Rituximab Azathioprin	Keine der aufgeführten Behandlungsoptionen für SSc-ILD zugelassen
RA-ILD	Rituximab MMF Cyclophosphamid (in Kombination mit einer Therapie zur Behandlung der Gelenkmanifestationen)	Keine der aufgeführten Behandlungsoptionen für RA-ILD zugelassen
ILD, die mit einer Polymyositis / Dermatomyositis assoziiert ist	hochdosierte Kortikosteroide Rituximab Cyclophosphamid MMF Azathioprin	Kortikosteroide für ILD zugelassen Ansonsten keine der aufgeführten Behandlungsoptionen für ILD, die mit einer Polymyositis / Dermatomyositis assoziiert ist, zugelassen
MCTD-ILD	NSIP oder UIP als dominierender histologischer Subtyp: Behandlung gemäß SSc-ILD OP als dominierender histologischer Subtyp: Behandlung gemäß ILD, die mit einer Polymyositis / Dermatomyositis assoziiert ist	Keine der aufgeführten Behandlungsoptionen für MCTD-ILD zugelassen
IPAF	NSIP oder UIP als dominierender histologischer Subtyp: Behandlung gemäß SSc-ILD	Keine der aufgeführten Behandlungsoptionen für IPAF zugelassen

	OP als dominierender histologischer Subtyp: Behandlung gemäß ILD, die mit einer Polymyositis / Dermatomyositis assoziiert ist	
Hypersensitivitäts-Pneumonitis <sup>a</sup>	Patienten mit Anzeichen einer Inflammation: Versuch von Immunsuppression (Einstellung mit niedrigdosierten Kortikosteroiden ± zytotoxischer Wirkstoff)	Kortikosteroide für ILD zugelassen Ansonsten keine der aufgeführten Behandlungsoptionen für Hypersensitivitäts-Pneumonitis zugelassen
Pulmonale Sarkoidose	Kortikosteroide Methotrexat Azathioprin Infliximab Leflunomid Hydroxychlorquin Thalidomid	Keine der aufgeführten Behandlungsoptionen für pulmonale Sarkoidose zugelassen
Nicht-klassifizierbare ILD	Behandlung gemäß Arbeitshypothese der Diagnose, aber regelmäßige Neubewertung und Anpassung der Diagnose nach dem Ansprechen auf die Behandlung und/oder dem Auftreten neuer Symptome, klinischer Zeichen oder radiologischer Merkmale	

Quelle: modifiziert nach (Maher &amp; Wuyts, 2019)

Aufgeführte Therapieoptionen werden teilweise sequentiell eingesetzt (Induktions- und Erhaltungstherapie).

a: Zusätzlich ist die Vermeidung der Exposition zu einem als Auslöser identifizierten Antigen wesentliches Element in der Behandlung einer Hypersensitivitäts-Pneumonitis. Außer Nintedanib und Pirfenidon, die zur Behandlung der IPF zugelassen sind, sind keine anderen der in der Tabelle aufgeführt Arzneimittel zur Behandlung der ILD zugelassen.

ILD: Interstitial Lung Disease (Interstitielle Lungenerkrankung); IPAF: Interstitial Pneumonia with Autoimmune Features (Interstitielle Pneumonie mit autoimmunen Merkmalen); IPF: Idiopathic Pulmonary Fibrosis (Idiopathische Lungenfibrose); MCTD: Mixed Connective Tissue Disease (Gemischte Bindegewebskrankheit); MMF: Mycophenolat Mofetil/Mycophenolsäure als Natriumsalz; NSIP: Non-Specific Interstitial Pneumonia (Unspezifische interstitielle Pneumonie); OP: Organisierende Pneumonie; RA-ILD: Rheumatoid Arthritis-associated ILD (Rheumatoider Arthritis-assoziierte ILD); SSc-ILD: Systemic Sclerosis-associated ILD (ILD bei systemischer Sklerose); UIP: Usual interstitial pneumonia

### Therapeutischer Bedarf

Die chronische PF-ILD ist eine fortschreitende, unheilbare Erkrankung, die bei der Mehrheit der Erkrankten innerhalb weniger Jahre zum Tod führen kann (siehe Abschnitt 3.2.1 unter Prognose). Der Archetyp der chronischen PF-ILD ist die IPF. Nintedanib und Pirfenidon sind die derzeit einzigen in Deutschland für die Behandlung von IPF Patienten zugelassenen Arzneimittel. Mit diesen Therapien stehen Behandlungsoptionen zur Verfügung, die das Fortschreiten der Krankheit verlangsamen und dementsprechend als bevorzugte Therapien in der deutschen S2k-Leitlinie zur medikamentösen Therapie empfohlen werden (Behr et al.,

2017). Somit leisten Nintedanib und Pirfenidon einen entscheidenden Beitrag zur Deckung des therapeutischen Bedarfs in der Behandlung von IPF Patienten. Für Patienten, die an anderen Formen der chronischen PF-ILD leiden, gibt es keine zugelassenen pharmakologischen Behandlungsoptionen (siehe Abschnitt Therapie der ILD). Vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung ergibt sich hieraus der dringende Bedarf für wirksame und sichere Therapieoptionen zur Behandlung von Patienten mit chronischer PF-ILD (Richeldi et al., 2018).

### *Mortalität*

Wie bereits beschrieben ist die chronische PF-ILD eine fortschreitende, unheilbare Erkrankung, die bei der Mehrheit der Erkrankten innerhalb weniger Jahre zum Tod führen kann (siehe Abschnitt 3.2.1 unter Prognose). Nintedanib ist eine therapeutisch bedeutsame Option zur Verlangsamung der Progredienz durch eine verminderte Abnahme der Lungenfunktion im Krankheitsverlauf. Hierbei kommt der FVC aus klinischer Sicht eine hervorgehobene Bedeutung zu. Der prognostische Wert der FVC im Hinblick auf die Mortalität ist in der Literatur unstrittig. Es liegt robuste Evidenz vor, welche die Korrelation zwischen Abnahme der FVC und Mortalität bestätigt (Karimi-Shah & Chowdhury, 2015; Reichmann et al., 2015; Paterniti et al., 2017). Diese wird im Modul 4 näher ausgeführt (siehe Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3). Nintedanib wirkt dem Abfall der FVC entgegen und leistet somit einen wichtigen therapeutischen Beitrag zur Reduktion der Mortalität (siehe Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3).

### *Morbidität*

Die chronische PF-ILD ist eine Erkrankung mit einer hohen Krankheitslast, die auf die krankheitstypischen Komplikationen und Symptomatik, insbesondere auf akute Exazerbationen, Dyspnoe und Husten, zurückgeführt werden kann. Akute Exazerbationen haben einen maßgeblichen Einfluss auf die Progredienz der Erkrankung. Diese schwerwiegenden Ereignisse bedeuten eine weitere Verschlechterung des ohnehin schon eingeschränkten Gesundheitszustands der Patienten und sind mit einer hohen Sterblichkeit assoziiert (siehe Abschnitt 3.2.1 unter Symptomatik und Krankheitsverlauf). Akute Exazerbationen stellen ein äußerst wichtiges prognostisches Kriterium dar. Daher sind akute Exazerbationen patientenrelevante Ereignisse und deren Vermeidung ist ein wichtiges Therapieziel. Nintedanib trägt zu einer Deckung des therapeutischen Bedarfs bei, da die statistisch signifikante und therapeutisch relevante Reduktion akuter Exazerbationen sowie von Dyspnoe und Husten einen bedeutsamen Beitrag zur Verminderung der Morbidität leistet (siehe Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3).

### *Lebensqualität*

Die chronische PF-ILD führt zu erheblichen Einschränkungen in der Lebensqualität betroffener Patienten. Symptome wie z. B. Belastungsdyspnoe, Husten sowie verminderte Leistungsfähigkeit beeinträchtigen die gesundheitsbezogene Lebensqualität und sind mit Einschränkungen der körperlichen Funktionsfähigkeit assoziiert. So haben beispielsweise Patienten mit chronischer Hypersensitivitäts-Pneumonitis eine signifikant schlechtere gesundheitsbezogene Lebensqualität als Patienten mit IPF (Lubin et al., 2014). Die Anwendung

von Nintedanib geht im Vergleich zu einer Therapie mit BSC mit einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität einher (siehe Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3).

#### *Verträglichkeit*

Vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung und der zum Teil lebensbedrohlichen Umstände der Patienten zeigt Nintedanib ein positives Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil. Gastrointestinale Nebenwirkungen lassen sich im Allgemeinen durch eine Therapieunterbrechung und Wiedereinleitung mit niedrigerer Dosierung, Allgemeinmaßnahmen, wie Ernährungsanpassungen, oder auch durch eine symptomatische Therapie mit Loperamid beherrschen. Dieses geht einher mit konsistenten Effektivitätsergebnissen in den Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität (siehe Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3).

### **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 PF-ILD<sup>1</sup> (Dietrich & Institut für evidenzbasierte Positionierung im Gesundheitswesen, 2020a; Dietrich & Institut für evidenzbasierte Positionierung im Gesundheitswesen, 2020b).

Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung steht Literatur zur Epidemiologie der PF-ILD nur in begrenztem Umfang zur Verfügung. Daher wurde neben dem primären Ziel, der strukturierten Suche nach Originaldaten zur Epidemiologie der PF-ILD in Deutschland, zusätzlich nach Daten aus Europa gesucht.

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

---

<sup>1</sup> Abkürzung bezieht sich im Folgenden (Abschnitt 3.2.3-3.2.6) auf andere chronische progredient fibrosierende ILD gemäß Anwendungsgebiet

- zur Prävalenz (alternativ: Inzidenz) der PF-ILD,
  - zur Prävalenz der ILD,
  - zu den Anteilen der Entitäten unter ILD-Patienten, die grundsätzlich einen progredient fibrosierenden Verlauf aufweisen können:
    - idiopathische nicht-spezifische interstitielle Pneumonie (iNSIP)
    - desquamative interstitielle Pneumonie (DIP)
    - nicht-klassifizierbare idiopathische interstitielle Pneumonien (IIP)
    - autoimmune ILD
      - interstitielle Pneumonie mit autoimmunem Merkmalen (IPAF)
      - Bindegewebskrankheiten-assoziierte ILD (CTD-ILD)
        - systemische Sklerose-assoziierte ILD (SSc-ILD)
        - rheumatoide Arthritis-assoziierte ILD (RA-ILD)
        - andere Bindegewebskrankheiten-assoziierte ILD
          - Polyomyositis- und Dermatomyositis-assoziierte ILD (PM/DM-ILD)
          - gemischte Bindegewebskrankheit-assoziierte ILD (MCTD-ILD)
          - Sjögren-Syndrom-assoziierte ILD (SS-ILD)
          - systemischer Lupus erythematodes-assoziierte ILD (SLE-ILD)
  - exogen allergische Alveolitis (EAA) [=Hypersensitivitätspneumonitis (HP)]
  - Sarkoidose
  - andere ILD: andere Expositions-assoziierte ILD: Pneumoconiosis
- zu Anteilen der Fälle innerhalb der aufgelisteten Entitäten, die tatsächlich einen progredient fibrosierenden Phänotyp entwickeln.
- Sofern keine ausreichenden Daten zu 1, 2 und 3 identifiziert werden konnten, sollten **Angaben zur Prävalenz der aufgelisteten Entitäten** herangezogen werden.

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 Einschlusskriterien bewertet. Publikationen, die im Zuge der Suche auf Webseiten gefunden wurden, wurden unmittelbar hinsichtlich der definierten Ein- und Ausschlusskriterien gescreent.

Sofern zur Häufigkeit der progredienter Fibrosierung bei einer Entität keinerlei Daten aus Europa vorlagen, sollten Zahlen aus einer internationalen Befragung von 243 Pulmologen, 203 Rheumatologen und 40 Internisten aus 2017 zugrunde gelegt werden (Wijssenbeek et al., 2019).

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

Kriterium	Einschluss	Ausschluss
<b>Kriterien</b>		
Population [EK 1]	Erwachsene Patienten mit ILD, einer potenziell progredient fibrosierenden ILD-Entität <sup>2</sup> oder PF-ILD	Kinder andere Entitäten Subtypen der Entitäten Patienten mit Grunderkrankung aber ohne ILD andere Grunderkrankung
Studienart / Design [EK 2]	Originalerhebung zu Patienten <ul style="list-style-type: none"> <li>• mit Angaben suffizienter Repräsentativität und Qualität,</li> <li>• mit Angaben <ul style="list-style-type: none"> <li>○ zur Prävalenz/Inzidenz der PF-ILD (regional nicht eingeschränkt) oder</li> <li>○ zur Prävalenz der ILD (D) oder</li> <li>○ zum Anteil der potenziell progredient fibrosierenden</li> </ul> </li> </ul>	Sekundärliteratur Studien <ul style="list-style-type: none"> <li>• zum Zusammenhang zwischen genetischen Markern und Krankheitsrisiko oder Mortalität</li> <li>• zu den Anteilen der ILD-Patienten an einer Grunderkrankung</li> <li>• zu sehr spezifischen Patientengruppen, deren Ergebnisse nicht auf andere Patientengruppen übertragbar sind (z.B.</li> </ul>

2

- idiopathische nicht-spezifische interstitielle Pneumonie (iNSIP)
- desquamative interstitielle Pneumonie (DIP)
- nicht-klassifizierbare idiopathische interstitielle Pneumonien (IIP)
- autoimmune ILD
  - interstitielle Pneumonie mit autoimmunen Merkmalen (IPAF)
  - Bindegewebskrankheiten-assoziierte ILD (CTD-ILD)
    - systemische Sklerose-assoziierte ILD (SSc-ILD)
    - rheumatoide Arthritis-assoziierte ILD (RA-ILD)
    - andere Bindegewebskrankheiten-assoziierte ILD
      - Polyomyositis- und Dermatomyositis-assoziierte ILD (PM/DM-ILD)
      - gemischte Bindegewebskrankheit-assoziierte ILD (MCTD-ILD)
      - Sjögren-Syndrom-assoziierte ILD (SS-ILD)
      - systemischer Lupus erythematodes-assoziierte ILD (SLE-ILD)
- exogen allergische Alveolitis (EAA) [=Hypersensitivitätspneumonitis (HP)]
- Sarkoidose
- andere ILD: andere Expositions-assoziierte ILD: Pneumoconiosis

Kriterium	Einschluss	Ausschluss
	<p>Entitäten<sup>2</sup> an der ILD (Europa) oder</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ zur Prävalenz der potentiell progredient fibrosierenden Entitäten<sup>2</sup> (Europa) oder</li> <li>○ zur Häufigkeit der progredienten Fibrosierung (Europa)</li> </ul> <p>Offizielle Angaben von G-BA, GBE-BUND, RKI, EMA, FDA, NICE oder Orphanet</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zur Prävalenz der ILD (D) oder</li> <li>• zur Prävalenz/Inzidenz der PF-ILD (regional nicht eingeschränkt)</li> </ul> <p>Offizielle Angaben der Websites von Fachgesellschaften bzw. Patientenverbänden (gelistet unter 3.2.6)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zur Prävalenz der ILD (D) oder</li> <li>• zur Prävalenz/Inzidenz der PF-ILD (regional nicht eingeschränkt)</li> </ul>	<p>Minenarbeiter)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zu Untersuchungs- und Testverfahren</li> <li>• zu Medikamenten</li> <li>• zu weiteren Symptomen und Begleiterkrankungen der ILD bzw. der ILD-Entitäten</li> </ul> <p>Angaben zur Inzidenz der ILD oder potenziell progredient fibrosierenden Entitäten</p> <p>Patientenkohorte außerhalb</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Deutschlands (für Quantifizierung ILD)</li> <li>• Europas (für Quantifizierung Entitäten)</li> </ul>
Publikationsdatum, Datenbasis [EK 3]	Publikation ab 2010 (bis Ende Dezember 2019)	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/Publicationen ohne relevante Zusatzinformation
<p>D: Deutschland; EK: Einschlusskriterium; EMA: European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur); FDA: Food and Drug Administration; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GBE-BUND: Gesundheitsberichterstattung des Bundes; ILD: Interstitial Lung Disease (Interstitielle Lungenerkrankung); NICE: National Institute for Health and Care Excellence; PF-ILD: Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease (Progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankung); RKI: Robert Koch-Institut</p>		

## Identifizierte Quellen aus den strukturierten Recherchen

### *Bibliographische Datenbank*

Die Suche in der MEDLINE-Datenbank (Stand: 30.12.2019) lieferte insgesamt 621 Treffer. Im Zuge der Selektion wurden 555 Treffer als nicht relevant ausgeschlossen (siehe Abschnitt 3.2.6). 66 Publikationen wurden im Volltext gesichtet, von denen 15 Originalarbeiten eingeschlossen wurden.

### *Google Scholar*

Die Suche auf Google Scholar (Stand: 31.12.2019) ergab eine sehr hohe Trefferzahl, sodass die Ergebnisse nach Relevanz sortiert und jeweils die 20 ersten Treffer der einzelnen Suchen auf Relevanz geprüft wurden. Es konnte eine weitere Publikation zum EXCITING-ILD Register

identifiziert werden (Kreuter et al., 2016), die jedoch ältere Daten als eine Publikation aus 2018 (Kreuter et al., 2018) präsentierte, die in der Handsuche gefunden worden war, und daher ausgeschlossen wurde.

#### Websites

Im Rahmen der Recherche auf den Webseiten öffentlicher Institutionen, Fachgesellschaften und Patientenorganisationen (Stand: 31.12.2019) wurden keine weiteren Angaben bzw. Publikationen identifiziert.

#### Handsuche

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

In den identifizierten Quellen fanden sich keine direkten Angaben zu Prävalenz oder Inzidenz der PF-ILD in der Gesamtbevölkerung. Gründe hierfür können, neben der Seltenheit der Erkrankung, sein, dass die Krankheitsbezeichnung im Zuge der Erforschung fibrosierender Lungenerkrankungen erst seit wenigen Jahren etabliert ist. Daher wird für das vorliegende Dossier die Anzahl der Patienten im Anwendungsgebiet PF-ILD anhand identifizierter epidemiologischer Daten zurILD in Verbindung mit den Anteilen an Patienten mit PF-Entitäten hergeleitet.

### Prävalenz der interstitiellen Lungenerkrankung (ILD)

Zur Häufigkeit der Prävalenz derILD in Deutschland wurde eine Originalarbeit identifiziert, (Schwarzkopf et al., 2018), die in der folgenden Tabelle 3-3 dargestellt ist.

Tabelle 3-3: Quelle zur Prävalenz derILD

Publikation (Zeitraum)	Region Population	Angaben der Patientenzahl aus den Originalarbeiten
<b>Häufigkeit derILD</b>		
<b>Deutsche Quellen</b>		
(Schwarzkopf et al., 2018) (2009 – 2014)	Deutschland Krankenkassendaten AOK	21.543 Patienten 88,5 pro 100.000 Personen <sup>a</sup>
a: bezogen auf 24.336.324 AOK Versicherte (Bundesministerium für Gesundheit, 2015) AOK: Allgemeine Ortskrankenkasse; ILD: Interstitial Lung Disease (Interstitielle Lungenerkrankung)		

#### Schwarzkopf et al.

Die Autoren um Schwarzkopf et al. analysierten retrospektiv Versichertendaten der AOK in Deutschland zwischen 2009 und 2014 und gaben dabei auch Zahlen zur Inzidenz und Prävalenz derILD an (Schwarzkopf et al., 2018). Um das Risiko falsch positiver Diagnosen zu reduzieren, wurden Patienten von der Analyse ausgeschlossen, deren Diagnose nicht in einer Klinik oder von einem niedergelassenen Internisten, Pneumologen oder Rheumatologen durchgeführt worden war. Ebenso wurden Patienten nicht in die Analyse eingeschlossen, die nicht

mindestens einem relevanten diagnostischen Verfahren (Bronchoskopie, Thorax CT, pulmonale Funktionstest, Antikörper Suchtests) zur Sicherung der Diagnose der ILD unterzogen worden waren. Patienten ohne eindeutigen Befund wurden ebenfalls ausgeschlossen, sowie alle Patienten, bei denen mehrere Entitäten der ILD diagnostiziert wurden. Schließlich wurden auch alle Patienten mit unvollständigen demographischen Angaben ausgeschlossen, ebenso wie die Patienten, die im Beobachtungszeitraum nicht kontinuierlich bei der AOK versichert waren oder in 2014 zum ersten Mal mit ILD diagnostiziert wurden (Schwarzkopf et al., 2018).

Auf Basis dieser Arbeit wurde im vorliegenden Dossier die Anzahl der GKV-Patienten mit ILD, wie in Tabelle 3-4 beschrieben, abgeleitet:

Für den Minimalwert wurde zunächst die finale Kohorte aus der Publikation Schwarzkopf et al. (Schwarzkopf et al., 2018) herangezogen (Zeile 1). Im nächsten Schritt wurde zur Berechnung der Anzahl der ILD-Patienten innerhalb der GKV-Versicherten das Verhältnis zwischen den AOK- und GKV-Versicherten 2014 (Bundesministerium für Gesundheit, 2015) gebildet (Zeile 2 und 3) und mit dem Ergebnis von Schwarzkopf et al. multipliziert. Nach dieser Berechnung liegt die ILD-Patientenzahl in der Gruppe aller GKV-Versicherten für das Jahr 2014 bei 62.222 (Zeile 5). Diese Zahl wurde, in einem letzten Schritt, mit dem Verhältnis der GKV-Versicherten in 2014 und 2018 (Bundesministerium für Gesundheit, 2015; Bundesministerium für Gesundheit, 2019) multipliziert (Zeile 3 und 4). Aus der Berechnung ergibt sich ein Minimalwert von 64.428 GKV-Patienten mit ILD (Zeile 6). Dies entspricht einer Prävalenz von 106 pro 100.000 Erwachsenen oder 89 pro 100.000 Personen.

Da in der Auswertung der AOK-Patienten zahlreiche Patienten zuvor u. a. aufgrund multipler Entitäten oder fehlender AOK-Zugehörigkeit über den gesamten sechsjährigen Beobachtungszeitraum ausgeschlossen worden waren (Schwarzkopf et al., 2018), wurde für die Berechnung eines Maximalwertes die Patientengruppe vor Ausschluss dieser Patienten herangezogen. Diese umfasste sowohl prävalente als auch inzidente AOK-Patienten mit gesicherter Diagnose (Zeile 7). Zur Ermittlung der prävalenten Patienten wurde die Patientenzahl mit dem Verhältnis der prävalenten zu den inzidenten Patienten aus der finalen Kohorte multipliziert (Zeile 8). Diese Zahl wurde wiederum mit dem Verhältnis der GKV-Versicherten in 2014 und 2018 (Bundesministerium für Gesundheit, 2015; Bundesministerium für Gesundheit, 2019) multipliziert (Zeile 3 und 4). Aus der Berechnung ergibt sich ein Maximalwert von 95.051 GKV-Patienten mit ILD (Zeile 10). Der obere Wert entspricht einer Prävalenz von 156 pro 100.000 Erwachsenen oder 131 pro 100.000 Personen. Er dürfte jedoch zu hoch gegriffen sein, denn er liegt sogar deutlich über den Werten in der multiethnischen Populationskohorte, die Duchemann et al. im Departement Seine-Saint-Denis, Paris, ermittelt hatten (Duchemann et al. 2017).

Insgesamt ergibt sich damit eine Spanne von **64.428 – 95.051** GKV-Patienten mit ILD in Deutschland. Dies entspricht einer Prävalenz von 106 – 156 Fällen pro 100.000 Erwachsenen oder **89 – 131 Fällen pro 100.000 Personen**.

Tabelle 3-4: Ableitung der Prävalenz der ILD in Deutschland

	Patientengruppe	Patientenzahl	Erläuterung / Berechnung / Quelle
1	AOK-Patienten mit ILD-Diagnose	21.543	Erwachsene; prävalente Fälle nach Ausschluss von Patienten mit implausiblem diagnostischem Muster, multiplen Entitäten, mehrdeutigen Informationen zu Geschlecht oder Geburtsdatum, ohne kontinuierliche AOK-Zugehörigkeit in der Beobachtungszeit (Abbildung 1 aus (Schwarzkopf et al., 2018))
2	Versicherte AOK 2014	24.336.324	(Bundesministerium für Gesundheit, 2015)
3	Versicherte GKV 2014	70.289.808	(Bundesministerium für Gesundheit, 2015)
4	Versicherte GKV 2018	72.781.399	(Bundesministerium für Gesundheit, 2019)
5	Anzahl GKV-Patienten mit ILD 2014	62.222	Zeile 1 hochgerechnet auf der Grundlage des Verhältnisses von Zeile 2 zu Zeile 3
6	Anzahl GKV-Patienten mit ILD – <b>Minimalwert</b>	64.428	Zeile 5 hochgerechnet auf der Grundlage des Verhältnisses von Zeile 3 zu Zeile 4
7	AOK-Patienten mit gesicherter ILD-Diagnose (prävalente und inzidente Fälle)	86.105	Erwachsene; prävalente und inzidente Fälle (Abbildung 1 aus (Schwarzkopf et al., 2018))
8	AOK-Patienten mit gesicherter ILD-Diagnose (prävalente Fälle)	31.783	prävalente Fälle; berechnet auf der Grundlage des Verhältnisses der prävalenten zu den inzidenten Fällen (finale Kohorte) (Abbildung 1 aus (Schwarzkopf et al., 2018))
9	Anzahl GKV-Patienten mit ILD 2014	91.797	Zeile 8 hochgerechnet auf der Grundlage des Verhältnisses von Zeile 2 zu Zeile 3
10	Anzahl GKV-Patienten mit ILD – <b>Maximalwert</b>	95.051	Zeile 9 hochgerechnet auf der Grundlage des Verhältnisses von Zeile 3 zu Zeile 4
AOK: Allgemeine Ortskrankenkasse; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; ILD: Interstitial Lung Disease (Interstitielle Lungenerkrankung)			

### Anteile der Entitäten, die einen progredient fibrosierenden Verlauf aufweisen können

Zu den Anteilen der Entitäten an der ILD, die grundsätzlich einen progredient fibrosierenden Verlauf aufweisen können, konnten 9 Publikationen identifiziert werden (Strambu et al., 2013; Hyldgaard et al., 2014; Cramer et al., 2016; Duchemann et al., 2017; Cardoso et al., 2018; Hilberg et al., 2018; Kreuter et al., 2018; Schwarzkopf et al., 2018; Pedraza-Serrano et al., 2019), die in Tabelle 3-5 aufgeführt sind.

Tabelle 3-5: Quellen zu Anteilen und Prävalenz der ILD-Entitäten

Publikation (Zeitraum)	Region Population	Angaben der Patientenzahl aus den Originalarbeiten
<b>Verteilung der Entitäten</b>		
<b>Deutsche Quellen</b>		
(Schwarzkopf et al., 2018)	Deutschland	Gesamt N=36.817

<b>Publikation (Zeitraum)</b>	<b>Region Population</b>	<b>Angaben der Patientenzahl aus den Originalarbeiten</b>
(2009 – 2014)	Krankenkassendaten AOK	CTD-ILD n=1.140 (3,1%) HP n=967 (2,6%) Sarkoidose n=9.106 (24,7%) Pneumoconiosis n=1.579 (4,3%)
(Kreuter et al., 2018) (2014 – k. A.)	EXCITING-ILD Multizentrisches, nicht- interventionelles, prospektives Erkrankungs-Register für ILD	Gesamt N=601 NSIP (7,0%) DIP (2,0%) CTD-ILD (6,0%) Nicht-klassifizierbare (6,0%) HP (10,0%) Sarkoidose (26,0%) Pneumoconiosis (1%)
<b>Europäische Quellen</b>		
(Pedraza-Serrano et al., 2019) (01/2014 – 12/2015)	Spanien Spanish National Hospital Discharge Database Patienten mit ILD als primärer oder sekundärer Diagnose	Gesamt N=14.565 HP n=1.538 (10,6%) Sarkoidose n=5.484 (37,7%)
(Cardoso et al., 2018) (07/2015 – 03/2017)	Portugal Pulmonology Department of the Centro Hospitalar São João in Oporto Patienten mit fibrotischer ILD	Gesamt N=49 CTD-ILD n=10 (20,4%) Chronische HP n=21 (42,9%) Sarkoidose (Stadium IV) n=4 (8,2%)
(Hilberg et al., 2018) (1998 – 2010)	Dänemark Danish National Patient Registry Patienten mit ILD	Gesamt N=10.629 CTD-ILD n=525 (4,9%) SSc-ILD n=47 (0,4%) RA-ILD n=289 (2,7%) DM-ILD n=28 (0,3%) SS-ILD n=103 (1,0%) SLE-ILD n=58 (0,5%)
(Duchemann et al., 2017) (2012)	Frankreich Seine-Saint-Denis, Paris, Frankreich (multiethnischer Bezirk im Umland von Paris) ILD-Patienten	Gesamt N=327 (Europäer) Sarkoidose (28,7%) CTD/Vaskulitis-ILD (15,3%)

<b>Publikation (Zeitraum)</b>	<b>Region Population</b>	<b>Angaben der Patientenzahl aus den Originalarbeiten</b>
(Cramer et al., 2016) (1980 – 2013)	Dänemark Daten der <i>Danish Racing Pigeon Association</i> Patienten mit HP-ILD sowie anderen ILD-Entitäten Analyse von Taubenzüchtern vs. Referenzgruppe	Gesamt N=2.281 HP n=47 (2,1%)
(Hyldgaard et al., 2014) (2003 – 2009)	Dänemark Aarhus University Hospital	Gesamt N=431 NSIP n=30 (7%) CTD-ILD n=54 (13%) Nicht-klassifizierbare ILD n=62 (14%) DIP n=20 (5%) HP n=32 (7%)
(Strambu et al., 2013) (2011)	Rumänien Marius Nasta Institute of Pulmonology Bucharest Patienten mit ILD	Gesamt N=178 NSIP n=2 (1,1%) CTD-ILD n=29 (16,3%) HP n=19 (10,7%)
<b>Prävalenz der Entitäten<sup>a</sup></b>		
(Duchemann et al., 2017) (2012)	Seine-Saint-Denis, Paris, Frankreich (multiethnischer Bezirk im Umland von Paris) ILD-Patienten	<u>Europäer</u> Prävalenz (pro 100.000 Einwohnern [95%-KI]) CTD/Vaskulitis-ILD 5,7 [4,23; 7,52] Sarkoidose 10,7 [8,66; 13,12] <u>Unabhängig von der Ethnizität (&gt;15 Jahre)</u> Prävalenz (pro 100.000 Einwohnern) <u>ILD bekannter Ursache: 21,8</u> – CTD-ILD: 12,1 – Pneumoconiosis: 3,5 – HP: 2,3 <u>IIP: 12,1</u> – NSIP: 1,7 – DIP: 0,8 <u>Sarkoidose: 30,2</u> <u>Weitere einzelne ILD: 1,8</u>
(Bogdan et al., 2019) (2008 – 2015)	Daten des National Institute of Public Health	<u>Sarkoidose</u> Punktprävalenz zum Studienende (2015) 34,7 pro 100.000 Einwohnern
(Kowalska et al., 2014) (2006 – 2010)	Datenbank des National Health Fund in Kattowitz, Schlesien	<u>Sarkoidose</u>

Publikation (Zeitraum)	Region Population	Angaben der Patientenzahl aus den Originalarbeiten
		Prävalenz Sarkoidose mit Lungenbeteiligung (2010)  Bruttorate: 5,7 pro 100.000 Einwohnern  Standardisierte Rate: 3,4 pro 100.000 Einwohnern
<sup>a</sup> für Modellierung nicht herangezogen, da Daten zu den Anteilen der Entitäten verfügbar waren AOK: Allgemeine Ortskrankenkasse; CTD: Connective Tissue Disease (Kollagenose); DIP: Desquamative Interstitielle Pneumonie; DM-ILD: Dermatomyositis-assoziierte ILD; HP: Hypersensitivitäts-Pneumonitis; IIP: Idiopathische interstitielle Pneumonie; ILD: Interstitial Lung Disease (Interstitielle Lungenerkrankung); k. A.: keine Angabe; NSIP: Non-Specific Interstitial Pneumonia (Unspezifische interstitielle Pneumonie); RA-ILD: Rheumatoid Arthritis-associated ILD (Rheumatoider Arthritis-assoziierte ILD); SLE: Systemischer Lupus Erythematoses; SSc-ILD: Systemic Sclerosis-associated ILD (Systemische Sklerose-assoziierte ILD); SS-ILD: Sjögren-Syndrom-assoziierte ILD		

Es fanden sich im Durchschnitt je Entität zwei Zahlenwerte. Für einige Entitäten, wie IPAF, MCTD-ILD oder Expositions-assoziierte ILD, konnten keine Angaben identifiziert werden, während für Sarkoidose, CTD-ILD oder HP mehr als fünf Zahlenwerte vorlagen. Die Größe der Kohorten reichte von 50 bis mehreren Tausend Patienten.

Unter den Publikationen befanden sich zwei große Erhebungen aus Deutschland (Kreuter et al., 2018; Schwarzkopf et al., 2018). Beim EXCITING-ILD-Register handelt es sich um ein multizentrisches, nicht-interventionelles, prospektives Erkrankungsregister für interstitielle Lungenerkrankungen. Die Analyse von Kreuter et al. auf Basis dieses Registers umfasste 601 ILD-Patienten aus Deutschland (Kreuter et al., 2018). Die Analyse von Schwarzkopf et al., 2018 umfasste 36.817 ILD-Patienten der AOK (Schwarzkopf et al., 2018).

In Tabelle 3-6 sind jeweils die niedrigsten und höchsten Werte für die Anteile der einzelnen Entitäten aus den beiden Publikationen aufgelistet.

Tabelle 3-6: Anteile der Entitäten an der gesamten ILD-Population

ILD-Entität	Niedrigster Wert aus (Kreuter et al., 2018) oder (Schwarzkopf et al., 2018)	Höchster Wert aus (Kreuter et al., 2018) oder (Schwarzkopf et al., 2018)
Non-IPF IIP:		
Idiopathische nicht-spezifische interstitielle Pneumonie (iNSIP)	7,0%	7,0%
Desquamative interstitielle Pneumonie (DIP)	2,0%	2,0%
Nicht-klassifizierbare IIP	6,0%	6,0%
Autoimmun-ILD:		
Interstitielle Pneumonie mit autoimmunen Merkmalen (IPAF)	-	-
Bindegewebskrankheiten-assoziierte ILD (CTD-ILD)	3,1%	7,0%

<b>ILD-Entität</b>	<b>Niedrigster Wert aus (Kreuter et al., 2018) oder (Schwarzkopf et al., 2018)</b>	<b>Höchster Wert aus (Kreuter et al., 2018) oder (Schwarzkopf et al., 2018)</b>
Systemische Sklerose-assoziierte ILD (SSc-ILD)	-	-
Rheumatoide Arthritis-assoziierte ILD (RA-ILD)	-	-
andere Bindegewebskrankheiten-assoziierte ILD	-	-
Polyomyositis- und Dermatomyositis-assoziierte ILD (PM/DM-ILD)	-	-
Gemischte Bindegewebskrankheit-assoziierte ILD (MCTD-ILD)	-	-
Sjögren-Syndrom-assoziierte ILD	-	-
Systemischer Lupus erythematodes-assoziierte ILD (SLE-ILD)	-	-
Exogen allergische Alveolitis (EAA) [=Hypersensitivitätspneumonitis (HP)]	<b>2,6%</b>	<b>10,0%</b>
Sarkoidose	<b>24,7%</b>	<b>26,0</b>
andere Expositions-assoziierte ILD:		
Pneumoconiosis	<b>1,0%</b>	<b>4,3%</b>
CTD: Connective Tissue Disease (Kollagenose); DIP: Desquamative Interstitielle Pneumonie; EEA: Exogen Allergische Alveolitis; IIP: Idiopathische interstitielle Pneumonie; HP: Hypersensitivitäts-Pneumonitis; ILD: Interstitial Lung Disease (Interstitielle Lungenerkrankung); iNSIP: Idiopathische nicht-spezifische interstitielle Pneumonie; IPAF: Interstitial Pneumonia with Autoimmune Features (Interstitielle Pneumonie mit autoimmunen Merkmalen); IPF: Idiopathic Pulmonary Fibrosis (Idiopathische Lungenfibrose); PM/DM-ILD: Polyomyositis- und Dermatomyositis-assoziierte ILD; MCTD: Mixed Connective Tissue Disease (Gemischte Bindegewebskrankheit); RA-ILD: Rheumatoid Arthritis-associated ILD (Rheumatoider Arthritis-assoziierte ILD); SLE: Systemischer Lupus Erythematodes; SSc-ILD: Systemic Sclerosis-associated ILD (Systemische Sklerose-assoziierte ILD);		

Durch Multiplikation der niedrigen Anteilswerte der Entitäten (Tabelle 3-6) mit dem Minimalwert für die ILD-Patienten in Deutschland (64.428 Patienten; Tabelle 3-4) sowie der hohen Anteilswerte der Entitäten (Tabelle 3-6) mit dem Maximalwert (95.051; Tabelle 3-4) ergibt sich, wie in Tabelle 3-7 gezeigt, eine Spanne von **29.894 – 59.217** GKV-Patienten mit potenziell progredient fibrosierenden ILD-Entitäten.

Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten mit potenziell progredient fibrosierenden ILD-Entitäten

<b>ILD-Entität</b>	<b>Anzahl GKV-Patienten (Minimalwert)</b>	<b>Anzahl GKV-Patienten (Maximalwert)</b>
Non-IPF IIP:		
Idiopathische nicht-spezifische interstitielle Pneumonie (iNSIP)	4.510	6.654
Desquamative interstitielle Pneumonie (DIP)	1.289	1.901
Nicht-klassifizierbare IIP	3.866	5.703

<b>ILD-Entität</b>	<b>Anzahl GKV-Patienten (Minimalwert)</b>	<b>Anzahl GKV-Patienten (Maximalwert)</b>
Autoimmun-ILD:		
Interstitielle Pneumonie mit autoimmunen Merkmalen (IPAF)	-	-
Bindegewebskrankheiten-assoziierte ILD (CTD-ILD)	1.997	6.654
Systemische Sklerose-assoziierte ILD (SSc-ILD)	-	-
Rheumatoide Arthritis-assoziierte ILD (RA-ILD)	-	-
andere Bindegewebskrankheiten-assoziierte ILD	-	-
Polyomyositis- und Dermatomyositis-assoziierte ILD (PM/DM-ILD)	-	-
Gemischte Bindegewebskrankheit-assoziierte ILD (MCTD-ILD)	-	-
Sjögren-Syndrom-assoziierte ILD	-	-
Systemischer Lupus erythematoses-assoziierte ILD (SLE-ILD)	-	-
Exogen allergische Alveolitis (EAA) [=Hypersensitivitätspneumonitis (HP)]	1.675	9.505
Sarkoidose	15.914	24.713
andere Expositions-assoziierte ILD:		
Pneumoconiosis	644	4.087
<b>Gesamt</b>	<b>29.894</b>	<b>59.217</b>
CTD: Connective Tissue Disease (Kollagenose); DIP: Desquamative Interstitielle Pneumonie; EEA: Exogen Allergische Alveolitis; IIP: Idiopathische interstitielle Pneumonie; HP: Hypersensitivitäts-Pneumonitis; ILD: Interstitial Lung Disease (Interstitielle Lungenerkrankung); iNSIP: Idiopathische nicht-spezifische interstitielle Pneumonie; IPAF: Interstitial Pneumonia with Autoimmune Features (Interstitielle Pneumonie mit autoimmunen Merkmalen); IPF: Idiopathic Pulmonary Fibrosis (Idiopathische Lungenfibrose); PM/DM-ILD: Polyomyositis- und Dermatomyositis-assoziierte ILD; MCTD: Mixed Connective Tissue Disease (Gemischte Bindegewebskrankheit); RA-ILD: Rheumatoid Arthritis-associated ILD (Rheumatoider Arthritis-assoziierte ILD); SLE: Systemischer Lupus Erythematoses; SSc-ILD: Systemic Sclerosis-associated ILD (Systemische Sklerose-assoziierte ILD)		

### **Anteile der Fälle, die tatsächlich einen progredient fibrosierenden Phänotyp entwickeln**

Bei nicht allen dieser Patienten schreitet die Fibrosierung jedoch voran. Zu den Anteilen der tatsächlich progredient fibrosierenden Fälle innerhalb der Entitäten wurden neun Publikationen identifiziert (Marie et al., 2011; Chua et al., 2012; Roca et al., 2017; Reisetter et al., 2018; Schupp et al., 2018; Cobo-Ibanez et al., 2019; Hoffmann-Vold et al., 2019; Jacob et al., 2019; Frantz et al., 2020), die in Tabelle 3-8 aufgeführt sind.

Tabelle 3-8: Quellen zur Häufigkeit der progredienten Fibrosierung

Publikation (Zeitraum)	Region Population	Angaben der Patientenzahl aus den Originalarbeiten
<b>Anteile progredient fibrosierender Fälle</b>		
<b>Systemische Sklerose-assoziierte ILD (SSc-ILD)</b>		
(Frantz et al., 2020) (2004 – 2017)	Internationale EUSTAR-Kohorte	lcSSc-ILD N=326 Progressive Form n=65 (19,9%) 24 Monate follow-up FVC-Abnahme >10% zwischen Baseline und zweiter Visite
(Hoffmann-Vold et al., 2019) (01/2000 – 12/2012)	Norwegen Nor-SSc-Cohort	SSc-ILD N=391 Progressive Form N=128 (32,7%) FVC-Abnahme >10% oder 5-10% mit DL <sub>CO</sub> -Abnahme >15% 6,2 Jahre [4,2] follow-up
<b>Rheumatoide Arthritis-assoziierte ILD (RA-ILD)</b>		
(Jacob et al., 2019) (01/2005 – 12/2015)	Großbritannien Patienten der ILD-Zentren am <i>Royal Brompton Hospital</i> (London) und <i>Edinburgh Royal Infirmary</i> (Edinburgh)	RA-ILD N=157 Progressive Form n=36 (22,9%) 6 Jahre follow-up
<b>Andere Bindegewebskrankheiten-assoziierte ILD</b>		
<b>Polymyositis- und Dermatomyositis-assoziierte ILD (PM/DM-ILD)</b>		
(Cobo-Ibanez et al., 2019) (05/2013 – 12/2014 (Einschluss der Patienten) 01/1980 – 12/2014 (Diagnosestellung))	Spanien Patienten mit idiopathischer inflammatorischer Myositis (IIM) aus rheumatologischen Abteilungen (Madrid) Diagnose gemäß Bohan and Peter und/oder Tanimoto- Kriterien	PM/DM-ILD N=93 Progressive Form n=16 (17,2); follow-up bis zu 36 Jahre  25% 7 Jahre follow-up  FVC-Abnahme ≥10% oder FVC- Abnahme ≥5% und <10%, jedoch mit DL <sub>CO</sub> -Abnahme ≥15%, solange FVC und/oder DL <sub>CO</sub> nach 3 Monaten <80%
(Chua et al., 2012) (1999 – 2009)	Großbritannien Retrospektive Analyse von Daten des St. George's Healthcare NHS Trust (London) und des University Hospital Southampton NHS Foundation Trust	PM/DM-ILD N=35 Progressive Form gesamt n=17 (48,6%) 7,8 Jahre follow-up FVC-Abnahme ≥10% oder DL <sub>CO</sub> - Abnahme ≥15%
(Marie et al., 2011) (01/1995 – 01/2010)	Frankreich	PM/DM-ILD N=107 Progressive Form n=17 (15,9%) 34 Monate follow-up

Publikation (Zeitraum)	Region Population	Angaben der Patientenzahl aus den Originalarbeiten
	4 akademische Zentren (Lille, Cochin, Pitié-Salpêtrière, Rouen)	FVC-Abnahme $\geq 10\%$ und/oder DL <sub>CO</sub> -Abnahme $\geq 15\%$
<b>Gemischte Bindegewebskrankheit-assoziierte ILD (MCTD-ILD)</b>		
(Reiseter et al., 2018) (2005 – 2008)	Daten der Norwegischen Nationalen MCTD-Kohorte von Patienten Rheumatologischer Abteilungen	MCTD-ILD N=49 Progressive Form n=23 (46,9%) 6,4 Jahre follow-up
<b>Sjögren-Syndrom-assoziierte ILD</b>		
(Roca et al., 2017) (01/1996 – 01/2012 (Diagnosestellung))	Frankreich Patienten mit Diagnose Primäres SS gemäß Kriterien der <i>American-European Consensus Group</i> Daten aus dem Krankenaktenverzeichnis der akademischen Zentren Rouen (Abteilungen für Innere Medizin, Rheumatologie, Pneumologie und Nephrologie) und Amiens (Abteilungen für Innere Medizin)	SS-ILD N=19 Progressive Form n=7 (36,8%) 24 Monate follow-up FVC-Abnahme $\geq 10\%$ und/oder DL <sub>CO</sub> -Abnahme $\geq 15\%$
<b>Sarkoidose</b>		
(Schupp et al., 2018) (10/2008 – 03/2012)	International Daten aus 31 internationalen Studienzentren (Europa) 2163 kaukasische Patienten mit Diagnose Sarkoidose, basierend auf dem <i>Consensus Statement of the American Thoracic Society, European Respiratory Society (ERS) and World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders</i>	Sarkoidose mit Lungenbeteiligung N=1664 Progressive Form n=83 (5%) 24 Monate follow-up Lungenfibrose (Scadding Stage IV)
<b>Häufigkeit der PF-ILD</b>		
Zur Häufigkeit der PF-ILD konnte keine Publikation identifiziert werden		
a: für Modellierung nicht herangezogen, da Daten zu den Anteilen der Entitäten verfügbar waren DL <sub>CO</sub> : Diffusing Capacity of the Lung for Carbon Monoxide (Kohlenmonoxid Diffusionskapazität); ERS: European Respiratory Society; EUSTAR: European Scleroderma Trials and Research; FVC: Forced Vital Capacity (Forcierte Vitalkapazität); IIM: Idiopathische interstitielle Myositis; ILD: Interstitial Lung Disease (Interstitielle Lungenerkrankung); lcSSc: Limitiert-kutane systemische Sklerose; MCTD: Mixed Connective Tissue Disease (Gemischte Bindegewebskrankheit); NHS: National Health Service; PF-ILD: Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease (Progredient fibrosierende ILD); PM/DM-ILD: Polyomyositis- und Dermatomyositis-assoziierte ILD; RA-ILD: Rheumatoid Arthritis-associated ILD (Rheumatoider Arthritis-assoziierte ILD); SSc-ILD: Systemic Sclerosis-associated ILD (Systemische Sklerose-assoziierte ILD); SS-ILD: Sjögren-Syndrom-assoziierte ILD		

Für die Sarkoidose wurde in einer Publikation ein Wert von 5,0% ermittelt werden (Schupp et al., 2018). Da die deutschen Untersuchungen (Kreuter et al., 2018; Schwarzkopf et al., 2018) keine Werte zu den Anteilen der Einzelentitäten lieferten, wurden die CTD-Entitäten gemeinsam betrachtet (Tabelle 3-6). Allerdings fand sich in der Literatur kein Wert zum Anteil der Patienten mit CTD-ILD, die progredient fibrosieren, sondern lediglich für einzelne Subentitäten (Marie et al., 2011; Chua et al., 2012; Roca et al., 2017; Reiseter et al., 2018; Cobo-Ibanez et al., 2019; Hoffmann-Vold et al., 2019; Jacob et al., 2019; Frantz et al., 2020). Daher wurde für die Quantifizierung der Zielpopulation in Anlehnung an die verschiedenen in der Literatur gefundenen Werte ein Minimalwert von 20% und ein Maximalwert von 50% herangezogen. Für die weiteren Werte wurde, wie oben beschrieben, auf die Angaben nach Wijsenbeek zurückgegriffen (Wijsenbeek et al., 2019). Aufgrund der Datenlage wurde in diesem Schritt auf eine weitere Differenzierung zwischen niedrigen und hohen Angaben zur Häufigkeit einer progredienten Fibrosierung verzichtet. Die folgende Tabelle gibt die Werte aus der Literaturrecherche sowie die Angaben aus der umfassenden Ärztebefragung von Wijsenbeek wieder. Die fett gedruckten Werte wurden für die Modellierung der Zielpopulation herangezogen.

Tabelle 3-9: Anteile eines progredient fibrosierenden Phänotyps der ILD-Entitäten

<b>ILD-Entität</b>	<b>Anteile PF-Phänotyp Mittelwert aus (Dietrich &amp; Institut für evidenzbasierte Positionierung im Gesundheitswesen, 2020b)</b>	<b>Anteile PF-Phänotyp aus (Wijsenbeek et al., 2019)</b>
<b>Non-IPF IIP:</b>		
Idiopathische nicht-spezifische interstitielle Pneumonie (iNSIP)	-	<b>32,0%</b>
Desquamative interstitielle Pneumonie (DIP)	-	<b>18,0%</b>
Nicht-klassifizierbare IIP	-	<b>29,0%</b>
<b>Autoimmun-ILD:</b>		
Interstitielle Pneumonie mit autoimmunen Merkmalen (IPAF)	-	<b>18,0%</b>
Bindegewebskrankheiten-assoziierte ILD (CTD-ILD)	<b>20,0%-50,0%<sup>a</sup></b>	-
Systemische Sklerose-assoziierte ILD (SSc-ILD)	26,3% <sup>b</sup>	31,0% <sup>b</sup>
Rheumatoide Arthritis-assoziierte ILD (RA-ILD)	22,9% <sup>b</sup>	26,0% <sup>b</sup>
andere Bindegewebskrankheiten-assoziierte ILD <sup>a</sup>	-	24,0% <sup>b</sup>
Polyomyositis- und Dermatomyositis-assoziierte ILD (PM/DM-ILD)	29,8% <sup>b</sup>	24,0% <sup>b</sup>
Gemischte Bindegewebskrankheit-assoziierte ILD (MCTD-ILD)	46,9% <sup>b</sup>	24,0% <sup>b</sup>
Sjögren-Syndrom-assoziierte ILD	36,8% <sup>b</sup>	24,0% <sup>b</sup>
Systemischer Lupus erythematodes-assoziierte ILD (SLE-ILD)	-	24,0% <sup>b</sup>

ILD-Entität	Anteile PF-Phänotyp Mittelwert aus (Dietrich & Institut für evidenzbasierte Positionierung im Gesundheitswesen, 2020b)	Anteile PF-Phänotyp aus (Wijsenbeek et al., 2019)
Exogen allergische Alveolitis (EAA) [=Hypersensitivitätspneumonitis (HP)]	-	<b>21,0%</b>
Sarkoidose	<b>5,0%</b>	20,0% <sup>b</sup>
andere Expositions-assoziierte ILD:	-	<b>18,0%</b>
Pneumoconiosis	-	<b>18,0%</b>
<p>a: Für die Bindegewebskrankheiten-assoziierte ILD (CTD-ILD) wurde in Anlehnung an die verschiedenen in der Literatur gefundenen Werte für die einzelnen Subentitäten ein Minimalwert von 20% und ein Maximalwert von 50% herangezogen.</p> <p>b: Anteilswerte wurden für die weitere Berechnung nicht herangezogen.</p> <p>CTD: Connective Tissue Disease (Kollagenose); DIP: Desquamative Interstitielle Pneumonie; EEA: Exogen Allergische Alveolitis; HP: Hypersensitivitäts-Pneumonitis; IIP: Idiopathische interstitielle Pneumonie; ILD: Interstitial Lung Disease (Interstitielle Lungenerkrankung); iNSIP: Idiopathische nicht-spezifische interstitielle Pneumonie; IPAF: Interstitial Pneumonia with Autoimmune Features (Interstitielle Pneumonie mit autoimmunen Merkmalen); IPF: Idiopathic Pulmonary Fibrosis (Idiopathische Lungenfibrose); PM/DM-ILD: Polyomyositis- und Dermatomyositis-assoziierte ILD; MCTD: Mixed Connective Tissue Disease (Gemischte Bindegewebskrankheit); RA-ILD: Rheumatoid Arthritis-associated ILD (Rheumatoider Arthritis-assoziierte ILD); SLE: Systemischer Lupus Erythematodes; SSc-ILD: Systemic Sclerosis-associated ILD (Systemische Sklerose-assoziierte ILD)</p>		

### Häufigkeit der PF-ILD

Durch Multiplikation der minimalen und maximalen Anzahl der Patienten mit den jeweiligen ILD-Entitäten aus Tabelle 3-7 mit den Anteilswerten der progredient fibrosierenden Phänotypen aus Tabelle 3-9 kann die Patientenpopulation im Anwendungsgebiet PF-ILD abgeschätzt werden.

Übertragen auf die erwachsene Bevölkerung Deutschlands bzw. auf die erwachsenen GKV-Versicherten ergeben sich daraus **5.084 – 13.022 bzw. 4.457 – 11.416** PF-ILD-Patienten (Tabelle 3-15). Dies entspricht einer Prävalenz der PF-ILD von **7,3 – 18,8 Fällen pro 100.000 Erwachsenen**.

### Inzidenz der ILD und deren Entitäten

In fünf Quellen wurden auch Angaben zur Inzidenz der ILD identifiziert (Hyldgaard et al., 2014; Cramer et al., 2016; Duchemann et al., 2017; Hilberg et al., 2018; Schwarzkopf et al., 2018). Mit den Zahlen von Schwarzkopf et al., 2018 liegt die für den deutschen Versorgungskontext repräsentativste Datenquelle vor (Schwarzkopf et al., 2018). Danach wird von **30,3 Neuerkrankungen pro Jahr pro 100.000 Personen** in Deutschland ausgegangen (Tabelle 3-10).

Tabelle 3-10: Inzidenz der ILD

Publikation	Patientenzahl
<b>Deutsche Kohorten</b>	
(Schwarzkopf et al., 2018)	36.821 Patienten von 2009-2013 <sup>a</sup> 7.364 Patienten pro Jahr 30,3 pro 100.000 Personen <sup>b</sup>
a: offizielle Datenbasis 2009 bis 2014; Patienten, die in 2014 ihre erste Diagnose erhalten haben wurden in der Studie jedoch ausgeschlossen. b: bezogen auf 24.336.324 AOK Versicherte (Bundesministerium für Gesundheit, 2015) AOK: allgemeine Ortskrankenkasse; ILD: Interstitial Lung Disease (Interstitielle Lungenerkrankung)	

Zu den Inzidenzen der einzelnen Entitäten wurden vier Quellen identifiziert, wobei nicht zu allen Entitäten Angaben gefunden wurden und diese auch aus dem europäischen Ausland und nicht aus Deutschland stammen (Kowalska et al., 2014; Cramer et al., 2016; Duchemann et al., 2017; Bogdan et al., 2019). Die Ergebnisse sind in Tabelle 3-11 dargestellt.

Tabelle 3-11: Inzidenz der ILD-Entitäten

Publikation	Region	Patientenzahl
<b>Europäische Kohorten / Angaben mit Gültigkeit für Europa</b>		
(Cramer et al., 2016)	Dänemark	HP 1,0 pro 100.000 Einwohner
(Duchemann et al., 2017)	Frankreich	HP 0,9 pro 100.000 Einwohner IIP 4,4 pro 100.000 Einwohner iNSIP 0,8 pro 100.000 Einwohner DIP 0,3 pro 100.000 Einwohner Sarkoidose 4,9 pro 100.000 Einwohner
(Bogdan et al., 2019)	Polen	Sarkoidose 4,3 pro 100.000 Einwohner
(Kowalska et al., 2014)	Kattowitz, Schlesien	Sarkoidose 3-3,6 pro 100.000 Einwohner (in den Jahren 2006-2010)
ILD: Interstitial Lung Disease (Interstitielle Lungenerkrankung), iNSIP: Idiopathische nicht-spezifische interstitielle Pneumonie, DIP: Desquamative interstitielle Pneumonie, HP: Hypersensitivitätspneumonie, IIP: Idiopathische interstitielle Pneumonie		

Zum Anteil der Fälle, die tatsächlich einen progredient fibrosierenden Phänotyp entwickeln, unter den inzidenten ILD Erkrankten 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 ILD und deren Entitäten

### *Geschlechtsspezifische Besonderheiten der ILD und PF-ILD*

Zur Geschlechterverteilung konnten 14 Studien identifiziert werden, die in Tabelle 3-12 dargestellt sind. Die Ergebnisse zeigen, dass die ILD in Deutschland und Europa relativ gleichmäßig auf die Geschlechter verteilt ist. Kleinere Schwankungen können unterschiedliche Gründe haben, zum Beispiel, dass der Erkrankung unterschiedliche regionalspezifische Expositionen zugrunde liegen.

Tabelle 3-12: Geschlechterverteilung der ILD und deren Entitäten

Publikation	Region	Geschlechterverteilung
<b>Deutsche Kohorten</b>		
(Schwarzkopf et al., 2018)	Deutschland	ILD 56,2% männliche Patienten
(Kreuter et al., 2018)	Deutschland	ILD 61% männliche Patienten
<b>Europäische Kohorten</b>		
(Duchemann et al., 2017)	Frankreich	ILD 49,3% männliche Patienten
(Hyldgaard et al., 2014)	Dänemark	ILD 55% männliche Patienten CTD-ILD 77% männliche Patienten HP 63% männliche Patienten Nicht-klassifizierbare IIP 45% männliche Patienten DIP 55% männliche Patienten
(Hilberg et al., 2018)	Dänemark	ILD 54,4 männliche Patienten
(Cardoso et al., 2018)	Portugal	ILD 53,1% männliche Patienten
(Pedraza-Serrano et al., 2019)	Spanien	HP 45% männliche Patienten Sarkoidose 43,7% männliche Patienten Andere Expositions-assoziierte ILD 62,3% männliche Patienten
(Bogdan et al., 2019)	Polen	Sarkoidose 54,7% männliche Patienten
(Jacob et al., 2019)	Großbritannien	RA-ILD 45,2% männliche Patienten

Publikation	Region	Geschlechterverteilung
(Marie et al., 2011)	Frankreich	PM/DM-ILD 46% männliche Patienten
(Cobo-Ibanez et al., 2019)	Spanien	PM/DM-ILD 24% männliche Patienten
(Reiseter et al., 2018)	Norwegen	MCTD-ILD 29% männliche Patienten
(Hoffmann-Vold et al., 2019)	Norwegen	SSc-ILD 28% männliche Patienten
(Roca et al., 2017)	Frankreich	SS-ILD 14,3% männliche Patienten

CTD: Connective Tissue Disease (Kollagenose); DIP: Desquamative interstitielle Pneumonie, HP: Hypersensitivitätspneumonie, IIP: Idiopathische interstitielle Pneumonie; ILD: Interstitial Lung Disease (Interstitielle Lungenerkrankung), MCTD: Mixed Connective Tissue Disease (Gemischte Bindegewebskrankheit); PM/DM-ILD: Polyomyositis- und Dermatomyositis-assoziierte ILD; SSc-ILD: Systemic Sclerosis-associated ILD (Systemische Sklerose-assoziierte ILD); SS-ILD: Sjögren-Syndrom-assoziierte ILD; RA-ILD: Rheumatoid Arthritis-associated ILD (Rheumatoider Arthritis-assoziierte ILD)

### **Altersspezifische Besonderheiten der ILD und PF-ILD**

Angaben zum Alter der Patienten bei Erstdiagnose sind in Tabelle 3-13 dargestellt und schwanken zwischen dem 40. und 60. Lebensjahrzehnt. Zum einen sind auch hier die Daten sehr begrenzt, und zum anderen können die Schwankungen davon abhängig sein, wie schnell tatsächlich die Diagnose gestellt wird, wie zügig der Patient in ein Zentrum eingewiesen wird, oder welche Grunderkrankung besteht.

Tabelle 3-13: Alter der ILD und deren Entitäten

Publikation	Region	Alter bei Diagnosestellung
<b>Deutsche Kohorten</b>		
(Schwarzkopf et al., 2018)	Deutschland	ILD Mittleres Alter bei Diagnosestellung 66 Jahre
(Kreuter et al., 2018)	Deutschland	ILD Medianes Alter bei Diagnosestellung 64 Jahre
<b>Europäische Kohorten</b>		
(Duchemann et al., 2017)	Frankreich	ILD Medianes Alter bei Diagnosestellung 55,7 Jahre
(Hyldgaard et al., 2014)	Dänemark	ILD Mittleres Alter bei Diagnosestellung 61 Jahre CTD-ILD Mittleres Alter bei Diagnosestellung

Publikation	Region	Alter bei Diagnosestellung
		58,4 Jahre HP Mittleres Alter bei Diagnosestellung 48,6 Jahre Nicht-klassifizierbare IIP Mittleres Alter bei Diagnosestellung 59,3 Jahre DIP Mittleres Alter bei Diagnosestellung 45,6 Jahre
(Hilberg et al., 2018)	Dänemark	ILD Mittleres Alter bei Diagnosestellung 72 Jahre
(Jacob et al., 2019)	Großbritannien	RA-ILD Medianes Alter bei Diagnosestellung 65 Jahre
(Marie et al., 2011)	Frankreich	PM/DM-ILD Medianes Alter bei Diagnosestellung 53 Jahre
(Cobo-Ibanez et al., 2019)	Spanien	PM/DM-ILD Medianes Alter bei Diagnosestellung 56,3 Jahre
(Reiseter et al., 2018)	Norwegen	MCTD-ILD Mittleres Alter bei Diagnosestellung 38 Jahre
(Hoffmann-Vold et al., 2019)	Norwegen	SSc-ILD Mittleres Alter bei Diagnosestellung 53 Jahre
(Roca et al., 2017)	Frankreich	SS-ILD Medianes Alter bei Diagnosestellung 63 Jahre
CTD: Connective Tissue Disease (Kollagenose); DIP: Desquamative interstitielle Pneumonie, HP: Hypersensitivitätspneumonie, IIP: Idiopathische interstitielle Pneumonie; ILD: Interstitial Lung Disease (Interstitielle Lungenerkrankung), MCTD: Mixed Connective Tissue Disease (Gemischte Bindegewebskrankheit); PM/DM-ILD: Polyomyositis- und Dermatomyositis-assoziierte ILD; SSc-ILD: Systemic Sclerosis-associated ILD (Systemische Sklerose-assoziierte ILD); SS-ILD: Sjögren-Syndrom-assoziierte ILD; RA-ILD: Rheumatoid Arthritis-associated ILD (Rheumatoider Arthritis-assoziierte ILD)		

*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 PF-ILD in Deutschland innerhalb der nächsten fünf Jahre konnten keine Daten gefunden werden.

Eine Abschätzung der Entwicklung der Patientenzahlen im Anwendungsgebiet PF-ILD für die nächsten fünf Jahre kann aufgrund der limitierten Datenlage nicht vorgenommen werden. Aufgrund der nicht ausreichenden Evidenzlage zur Entwicklung der PF-ILD wird daher grundsätzlich von einer stabilen Prävalenz und Inzidenz ausgegangen (Tabelle 3-14).

Tabelle 3-14: Erwartete Prävalenz und Inzidenz der PF-ILD in den nächsten fünf Jahren

Population	Prävalenz pro 100.000 Personen	Inzidenz pro 100.000 Personenjahre
Erwachsene Patienten mit PF-ILD in Deutschland (2021-2025)	7,3 – 18,8 <sup>a</sup>	k.A. <sup>b</sup>
<p>a: berechnet auf der Basis der Häufigkeit der ILD in der AOK (21.543-31.783) hochgerechnet auf die GKV, den jeweiligen Anteilen der Entitäten, die einen progredient fibrosierenden Verlauf aufweisen können und den jeweiligen Anteilen der Fälle, die tatsächlich einen progredient fibrosierenden Phänotyp entwickeln (vgl. entsprechende Abschnitte oben). Quellen: (Schwarzkopf et al., 2018); weitere Quellen siehe Tabelle 3-4, Tabelle 3-6, Tabelle 3-9</p> <p>b: Inzidenz der ILD: 30,3/100.000. Zum Anteil der Fälle, die tatsächlich einen progredient fibrosierenden Phänotyp entwickeln unter den inzidenten ILD Erkrankten liegen keine ausreichenden Daten vor, die eine verlässliche Aussage zulassen. Daher wurde keine Ableitung der Inzidenz der PF-ILD vorgenommen (vgl. Abschnitt „Inzidenz der ILD in Deutschland“). Quellen: (Schwarzkopf et al., 2018)</p> <p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; ILD: Interstitial Lung Disease (Interstitielle Lungenerkrankung); k.A.: keine Angabe; PF-ILD: Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease (Progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankung)</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 3-15 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 3-15: 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)	5.084 - 13.022	4.457 - 11.416
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 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 PF-ILD wurden die oben berichteten Daten herangezogen. Die Berechnung der Zielpopulation erfolgte anhand nicht gerundeter Werte der aus diesen Studien extrahierten und in Kapitel 3.2.3 beschriebenen Daten in mehreren Teilschritten (Dietrich & Institut für evidenzbasierte Positionierung im Gesundheitswesen, 2020a; Dietrich & Institut für evidenzbasierte Positionierung im Gesundheitswesen, 2020b).

Für die Größe der PF-ILD-Population in Deutschland wurde aufgrund der Unsicherheit der Daten eine Spanne, jedoch kein Basiswert wie bei der SSc-ILD berechnet.

#### *Häufigkeit der ILD (1. Schritt der Berechnung):*

Ausgangspunkt für die Berechnung waren die AOK Patienten mit gesicherter ILD aus der retrospektiven Analyse der Daten des Wissenschaftlichen Instituts der AOK (Schwarzkopf et al., 2018). Diese Zahl, die nur aus erwachsenen Patienten besteht, wurde auf die GKV-Patienten 2018 extrapoliert und ergab den **Minimalwert** der finalen Kohorte von **64.428 GKV-Patienten mit ILD**. Der Maximalwert der GKV-Patienten mit ILD ergab sich aus den prävalenten und inzidenten AOK-Patienten mit gesicherter ILD aus der Arbeit von Schwarzkopf et al. (Schwarzkopf et al., 2018), dem Verhältnis der prävalenten und inzidenten Patienten sowie dem Verhältnis GKV-Versicherten aus den Jahren 2014 und 2018. Daraus ergab sich ein **Maximalwert** von **95.051 GKV-Patienten mit ILD**, siehe auch Tabelle 3-4 mit zugehörigem Text.

*Anteile der Entitäten, die grundsätzlich einen progredient fibrosierenden Verlauf aufweisen können (3+4. Schritt der Berechnung):*

Im nächsten Schritt wurden die prozentualen Anteile der Entitäten an ILD dargestellt, die potenziell fibrosieren können. Hierfür wurden die Daten der beiden deutschen Publikationen herangezogen (Kreuter et al., 2018; Schwarzkopf et al., 2018). Die Spannen für die einzelnen Entitäten sind in Tabelle 3-6 abgebildet.

Anschließend wurden anhand der prozentualen Anteile der Entitäten die Spanne der GKV-Patienten für die Entitäten mit dem Minimalwert (64.428) und Maximalwert (95.051) multipliziert. Daraus ergab sich insgesamt eine Spanne der GKV-Patienten mit potenziell progredient fibrosierender ILD von **29.894 bis 59.217**. Siehe auch Tabelle 3-7 mit begleitendem Text.

*Anteile der Fälle, die tatsächlich einen progredient fibrosierenden Phänotyp entwickeln (5. Schritt der Berechnung):*

Im nächsten Schritt wurden die Anteile der Fälle mit tatsächlich progredient fibrosierendem Phänotyp ermittelt. Dabei konnte in den deutschen Daten (Kreuter et al., 2018; Schwarzkopf et al., 2018) nicht zu allen Einzelentitäten Werte gefunden werden. Somit wurden die CTD-Entitäten gemeinsam betrachtet. Allerdings konnte in der Literatur andererseits kein Wert zum Anteil der Patienten mit CTD-ILD, die progredient fibrosieren, ermittelt werden, weshalb hier in Anlehnung an die Literatur mit europäischen Daten ein Minimalwert und ein Maximalwert von 20% und 50% herangezogen wurden. Für die übrigen Entitäten wurde, wie vorab in der Methodik geplant, auf die Daten nach Wijsenbeek zurückgegriffen (Wijsenbeek et al., 2019), siehe auch Tabelle 3-9 mit begleitendem Text.

*Häufigkeit der PF-ILD in Deutschland (6. Schritt der Berechnung):*

Die Anzahl der GKV-Patienten mit progredient fibrosierenden ILD-Entitäten ergab sich aus den Anteilen des progredienten fibrosierenden Phänotyps multipliziert mit den minimalen und maximalen Anteilen der Patienten mit den jeweiligen ILD-Entitäten (Tabelle 3-7). Daraus ergibt sich eine GKV-Zielpopulation mit der Spanne von **4.457 bis 11.416 PF-ILD-Patienten**.

Die Berechnung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation erfolgte anhand 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 (Statistisches Bundesamt, 2020). Hieraus ergibt sich ein geschätzter GKV-Anteil in Höhe von 87,7% für das Jahr 2018.

Übertragen auf die Zielpopulation ergibt sich eine Spanne von **5.084 bis 13.022 PF-ILD-Patienten** in Deutschland (Statistisches Bundesamt, 2020; Verband der Ersatzkassen e. V. (vdek), 2020). Die Ergebnisse sind in Tabelle 3-16 dargestellt.

Tabelle 3-16: Anzahl GKV-Patienten mit progredient fibrosierenden IL-Entitäten

ILD-Entität	Anzahl GKV-Patienten (Minimalwert)	Anzahl GKV-Patienten (Maximalwert)	Erläuterung / Quelle progrediente Fibrosierung
Non-IPF IIP:			
Idiopathische nicht-spezifische interstitielle Pneumonie (iNSIP)	<b>1.443</b>	<b>2.129</b>	(Wijsenbeek et al., 2019)
Desquamative interstitielle Pneumonie (DIP)	<b>232</b>	<b>342</b>	(Wijsenbeek et al., 2019); Wert für "other non-IPF ILD" übernommen
Nicht-klassifizierbare IIPs	<b>1.121</b>	<b>1.654</b>	(Wijsenbeek et al., 2019)
Autoimmun-ILD:			
Interstitielle Pneumonie mit autoimmunen Merkmalen (IPAF) <sup>a</sup>	-	-	keine Angaben zur Häufigkeit der Entität identifiziert
Bindegewebskrankheiten-assoziierte ILD (CTD-ILD)	<b>399</b>	<b>3.327</b>	aufgrund fehlender Angaben zur Häufigkeit der einzelnen Entitäten aus Deutschland CTD gesamt betrachtet; Minimalwert: 20% Fibrosierungshäufigkeit; Maximalwert: 50% Fibrosierungshäufigkeit (in Anlehnung an die in der Literatur gefundenen Werte)
Systemische Sklerose-assoziierte ILD (SSc-ILD)			
Rheumatoide Arthritis-assoziierte ILD (RA-ILD)			
andere Bindegewebskrankheiten-assoziierte ILD <sup>a</sup>			
Polyomyositis- und Dermatomyositis-assoziierte ILD (PM/DM-ILD)			
Gemischte Bindegewebskrankheit-assoziierte ILD (MCTD-ILD)			
Sjögren-Syndrom-assoziierte ILD			
Systemischer Lupus erythematodes-assoziierte ILD (SLE-ILD)			
Exogen allergische Alveolitis (EAA) [=Hypersensitivitätspneumonitis (HP)]	<b>352</b>	<b>1.996</b>	(Wijsenbeek et al., 2019)
Sarkoidose	<b>794</b>	<b>1.233</b>	(Schupp et al., 2018)

ILD-Entität	Anzahl GKV-Patienten (Minimalwert)	Anzahl GKV-Patienten (Maximalwert)	Erläuterung / Quelle progrediente Fibrosierung
andere Expositions-assoziierteILD:			
Pneumoconiosis	116	736	(Wijsenbeek et al., 2019); Wert für "andere non-IPF ILD" übernommen
<b>Gesamt</b>	<b>4.457</b>	<b>11.416</b>	
a: Keine Angaben zur Häufigkeit der Entität identifiziert. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; IIP: Idiopathische interstitielle Pneumonie; ILD: Interstitial Lung Disease (Interstitielle Lungenerkrankung); IPF: Idiopathic Pulmonary Fibrosis (Idiopathische Lungenfibrose)			

### 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 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 3-17: 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)	Andere chronische progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankungen (PF-ILD)	beträchtlich	4.457 - 11.416
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PF-ILD: Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease (Progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankung)			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Anzahl der Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen ergibt sich aus den Angaben für die 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, EUSTAR und der DGP durchsucht.

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

### **Prävalenz der ILD und PF-ILD**

#### ***Suchbegriffe und Suchalgorithmen***

Die Recherchen wurden am 30. und 31.12.2019 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 3-18 und Tabelle 3-19 dargestellt.

Tabelle 3-18: 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"> <li>• G-BA: <a href="http://www.g-ba.de">www.g-ba.de</a></li> <li>• Informationssystem der Gesundheitsberichterstattung des Bundes: <a href="http://www.gbe-bund.de">www.gbe-bund.de</a></li> <li>• Robert Koch Institut (RKI): <a href="http://www.rki.de">www.rki.de</a></li> <li>• EMA: <a href="http://www.ema.europa.eu/">www.ema.europa.eu/</a></li> <li>• NICE: <a href="http://www.evidence.nhs.uk/">www.evidence.nhs.uk/</a></li> <li>• Orphanet: <a href="http://www.orpha.net">www.orpha.net</a></li> </ul>
Websites von Fachgesellschaften bzw. Patientenverbänden	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. (DGP): <a href="https://www.pneumologie.de/">https://www.pneumologie.de/</a></li> <li>• Deutsche Lungenstiftung e. V.: <a href="https://lungenstiftung.de/">https://lungenstiftung.de/</a></li> <li>• Deutsches Zentrum für Lungenforschung: <a href="https://www.dzl.de/">https://www.dzl.de/</a></li> <li>• Lungeninformationsdienst: <a href="https://www.lungeninformationsdienst.de/">https://www.lungeninformationsdienst.de/</a></li> <li>• Lungenärzte im Netz: <a href="https://www.lungenaerzte-im-netz.de/">https://www.lungenaerzte-im-netz.de/</a></li> <li>• Deutsche Rheumaliga: <a href="https://www.rheuma-liga.de/">https://www.rheuma-liga.de/</a></li> <li>• Lungenfibrose e. V.: <a href="https://www.lungenfibrose.de/">https://www.lungenfibrose.de/</a></li> <li>• Schweizerische Gesellschaft für Pneumologie: <a href="http://www.pneumo.ch/de/">http://www.pneumo.ch/de/</a></li> </ul>

Tabelle 3-19: Suchtermini der Recherche in der MEDLINE-Datenbank

#	Suchbegriff	Suchalgorithmus
1	Region	<ul style="list-style-type: none"> <li>• (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)</li> <li>• Europe</li> </ul>

#	Suchbegriff	Suchalgorithmus
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Germany</li> <li>Germany[MeSH Terms]</li> <li>Europe[MeSH Terms]</li> </ul>
2	<b>Epidemiologie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>prevalence[MeSH Terms]</li> <li>incidence[MeSH Terms]</li> <li>prevalence</li> <li>incidence</li> </ul>
3	<b>ILD</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>"diffuse parenchymal lung disease"</li> <li>DPLD</li> <li>ILD</li> <li>"interstitial lung disease"</li> <li>lung disease, interstitial[MeSH Terms]</li> </ul>
4	<b>Potenziell progredierende non-IPF IIP</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>"non-classifiable IIP"</li> <li>"non-classifiable idiopathic interstitial pneumonia"</li> <li>"unclassifiable IIP"</li> <li>"unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia"</li> <li>"desquamative interstitial pneumonitis"</li> <li>"desquamative interstitial pneumonia"</li> <li>"non-specific interstitial pneumonitis"</li> <li>"non-specific interstitial pneumonia"</li> <li>INSIP</li> </ul>
5	<b>Interstitielle Pneumonie mit autoimmunen Merkmalen (IPAF)</b>	<p>IPAF</p> <p>"interstitial pneumonitis with autoimmune features"</p> <p>"interstitial pneumonia with autoimmune features"</p>
6	<b>Bindegewebskrankheiten, die mit einer ILD assoziiert sein können</b>	<p>Bindegewebskrankheiten allgemein</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>connective tissue disease[MeSH Terms]</li> <li>connective tissue</li> <li>CTD</li> </ul> <p>Systemische Sklerose:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Scleroderma, Systemic[MeSH Terms]</li> <li>systemic scleroderma</li> <li>SSc</li> <li>systemic sclerosis</li> <li>systemic scleroses</li> </ul> <p>Rheumatoide Arthritis</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Arthritis, Rheumatoid [MeSH Terms]</li> <li>rheumatoid arthritis</li> </ul> <p>Polymyositis:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Polymyositis[MeSH Terms]</li> <li>polymyositis</li> <li>polymyosites</li> </ul>

#	Suchbegriff	Suchalgorithmus
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• polyomyositis</li> </ul> Dermatomyositis: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dermatomyositis[MeSH Terms]</li> <li>• dermatomyositis</li> <li>• dermatomyosites</li> </ul> Gemischte Bindegewebskrankheiten: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mixed Connective Tissue Disease[MeSH Terms]</li> <li>• MCTD</li> <li>• Mixed connective tissue disease</li> </ul> Sjögren-Syndrom: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sjogren's Syndrome[MeSH Terms]</li> <li>• sjogren</li> <li>• sjoegren</li> </ul> Systemischer Lupus erythematodes: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lupus Erythematosus, Systemic[MeSH Terms]</li> <li>• lupus erythematosus</li> <li>• SLE</li> </ul>
7	<b>Exogen allergische Alveolitis</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alveolitis, Extrinsic Allergic[MeSH Terms]</li> <li>• hypersensitivity pneumonitis</li> <li>• hypersensitivity pneumonia</li> <li>• allergic alveolitis</li> </ul>
8	<b>Sarkoidose</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• "Sarcoidosis, Pulmonary"[Mesh]</li> <li>• sarcoidoses</li> <li>• sarcoidosis</li> </ul>
9	<b>Andere Expositions-assoziierte Erkrankungen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Occupational Diseases[MeSH Terms]</li> <li>• pneumoconiosis[MeSH Terms]</li> <li>• pneumoconiosis</li> <li>• pneumoconioses</li> </ul>
10	<b>Lungenbeteiligung (zur Einschränkung der Bindegewebskrankheiten, Expositions-assoziierten Erkrankungen und Sarkoidosen)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• lung disease, interstitial[MeSH Terms]</li> <li>• "interstitial lung disease"</li> <li>• ILD</li> <li>• "diffuse parenchymal lung disease"</li> <li>• DPLD</li> <li>• "pulmonary manifestation"</li> <li>• "lung involvement"</li> <li>• "lung impairment"</li> </ul>
11	<b>PF-ILD</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PF-ILD</li> <li>• progressive fibrosing ILD</li> <li>• progressive fibrosing interstitial lung disease</li> </ul>

#	Suchbegriff	Suchalgorithmus
		CTD: Connective Tissue Disease (Kollagenose); DPLD: Diffuse Parenchymal Lung Diseases (Diffuse parenchymale Lungenerkrankung); IIP: Idiopathische interstitielle Pneumonie; ILD: Interstitial Lung Disease (Interstitielle Lungenerkrankung); INSIP: Idiopathische nicht-spezifische interstitielle Pneumonie; IPAF: Interstitial Pneumonia with Autoimmune Features (Interstitielle Pneumonie mit autoimmunen Merkmalen); MCTD: Mixed Connective Tissue Disease (Gemischte Bindegewebskrankheit); PF-ILD: Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease (Progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankung); SLE: Systemischer Lupus Erythematodes; SSc: Systemic Sclerosis (systemische Sklerose)

Auf einen gesonderten Themenblock zur progredienten Fibrosierung wurde verzichtet, da hierdurch ggf. Referenzen ausgeschlossen worden wären, die für die Schritte 1 und 2 der Modellierung erforderlich gewesen wären.

Für die englischsprachige Recherche in MEDLINE (Plattform: Pubmed) wurden die Suchbegriffe der einzelnen Themenblöcke jeweils mit OR verknüpft.

Die Themenblöcke #6, #8 und #9 wurden mit dem Themenblock #10 jeweils mit AND verknüpft, um auf die entsprechenden assoziierten ILD einzugrenzen.

Die einzelnen Themenblöcke zu den Entitäten wurden in einem ersten Schritt mit #2 (Epidemiologie) mit AND verknüpft und in der Folge mit #1.

Hierbei wurde für alle Entitäten nach Hits aus Europa gesucht. Folgende Ausnahmen wurden getroffen:

- ILD: nur Deutschland, da valider Ausgangswert für Deutschland benötigt wurde, auf den Modellierung aufgesetzt werden konnte;
- PF-ILD: keine regionale Einschränkung, da wenige Hits erwartet wurden;
- Expositions-assoziierte ILD: nur Deutschland, da sehr hohe Trefferzahlen (>1500) und in Abhängigkeit vom Publikationsland regionale Besonderheiten untersucht.

Im letzten Schritt erfolgten eine OR-Verknüpfung aller Themenblöcke und eine Eingrenzung auf Publikationen aus den Jahren ab 2010.

Die Suche in Google Scholar fokussierte auf deutsche epidemiologische Angaben zur ILD (und ihren Entitäten, sofern in den Publikationen adressiert), wurde jedoch mit englischen und deutschen Suchbegriffen durchgeführt.

Die Begriffe „interstitial lung disease“ bzw. „Interstitielle Lungenerkrankung“ wurden dabei jeweils mit den Termini „Inzidenz“, „incidence“, „Prävalenz“, „prevalence“ und „Epidemiologie“ bzw. „epidemiology“ verknüpft.

Die Ergebnisse wurden nach Relevanz sortiert und jeweils die 20 ersten Hits 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 „Interstitielle Lungenerkrankung“, „Interstitielle Lungenkrankheit“, „ILD“ und „PF-ILD“ herangezogen. Auf englischsprachigen Websites wurde nach den Termini „interstitial lung disease“, „ILD“ und „PF-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 PubMed wurde am 30.12.2019 durchgeführt und ergab 621 Treffer. Auf Basis von Titel und Abstract konnten 555 Publikationen ausgeschlossen werden. Das Volltextscreening wurde bei 66 Publikationen durchgeführt, von denen 15 den Einschlusskriterien entsprachen. Die häufigsten Ausschlussgründe waren A1 und A2.

Die Suche in Google Scholar wurde am 31.12.2019 durchgeführt. Pro Recherche wurden die 20 relevantesten Treffer gesichtet. Es konnte eine weitere Publikation zum EXCITING-ILD Register identifiziert, die jedoch von 2016 war und somit ältere Daten als die durch die Handsuche eingeschlossene Publikation zum EXCITING-ILD Register von 2018 (Kreuter et al., 2018) präsentierte und daher ausgeschlossen wurde. Die häufigsten Ausschlussgründe waren Doubletten, Alter der Publikationen und keine Relevanz hinsichtlich der Ein- und Ausschlusskriterien.

Die Suche auf den Webseiten von öffentlichen Institutionen, Fachgesellschaften bzw. Patientenverbänden wurde ebenfalls am 31.12.2019 durchgeführt und ergab keine relevanten Treffer.

Über die Handsuche in Referenzlisten konnten weitere fünf Publikationen identifiziert werden, die den Einschlusskriterien entsprachen.

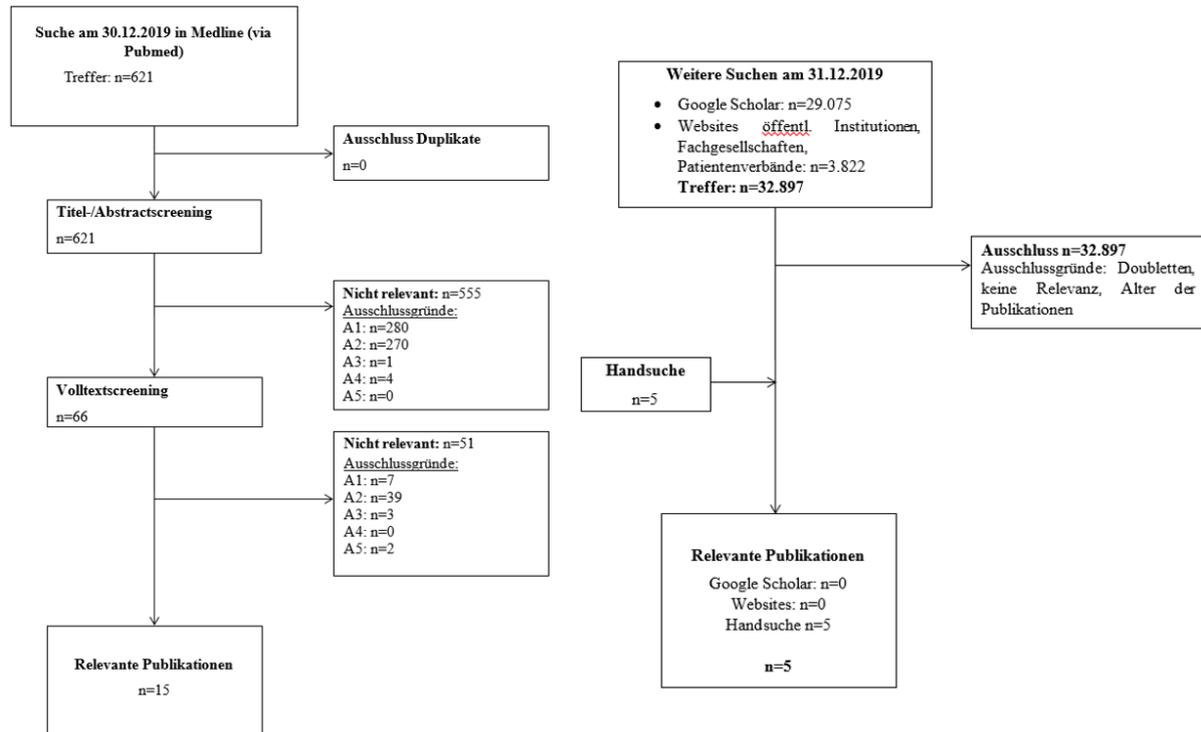


Abbildung 7: Flow-Charts zur Suche nach Publikationen zur Prävalenz der ILD und progredient fibrosierenden ILD

### 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.

- Behr, J. & Costabel, U. 2010. [Interstitial lung diseases - historical development, current status, future prospects]. *Pneumologie*, 64(9), 573-6.
- Behr, J. 2013. The diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Dtsch Arztebl Int*, 110(51-52), 875-81.
- Behr, J., Gunther, A., Bonella, F., Geissler, K., Koschel, D., Kreuter, M., et al. 2017. [German Guideline for Idiopathic Pulmonary Fibrosis - Update on Pharmacological Therapies 2017]. *Pneumologie*, 71(7), 460-74.
- Behr, J., Günther, A., Bonella, F., Dinkel, J., Fink, L., Geiser, T., et al. 2020. S2K-Leitlinie zur Diagnostik der idiopathischen Lungenfibrose. *Pneumologie*.

5. Bjoraker, J. A., Ryu, J. H., Edwin, M. K., Myers, J. L., Tazelaar, H. D., Schroeder, D. R., et al. 1998. Prognostic significance of histopathologic subsets in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 157(1), 199-203.
6. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2020. Fachinformation Ofev®.
7. Bogdan, M., Nitsch-Osuch, A., Kanecki, K., Gorynski, P., Tyszkowski, P., Baranska, A., et al. 2019. Sarcoidosis among hospitalized patients in Poland: a study based on a national hospital registry. *Pol Arch Intern Med*, 129(9), 580-5.
8. Bongartz, T., Nannini, C., Medina-Velasquez, Y. F., Achenbach, S. J., Crowson, C. S., Ryu, J. H., et al. 2010. Incidence and mortality of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum*, 62(6), 1583-91.
9. Brändli, O., Schindler, C., Künzli, N., Keller, R. & Perruchoud, A. P. 1996. Lung function in healthy never smoking adults: reference values and lower limits of normal of a Swiss population. *Thorax*, 51(3), 277-83.
10. Brown, K. K., Martinez, F. J., Walsh, S. L. F., Thannickal, V. J., Prasse, A., Schlenker-Herceg, R., et al. 2020. The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Eur Respir J*.
11. Bundesministerium für Gesundheit. 2015. Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2014. Stand: 19. März 2015. Verfügbar unter: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder\\_Versicherte/KM1\\_JD\\_2014.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2014.pdf) [Zugriff am: 11.02.2020]
12. Bundesministerium für Gesundheit. 2019. Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2018. Stand: 18. März 2019. Verfügbar unter: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder\\_Versicherte/KM1\\_JD\\_2018.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2018.pdf) [Zugriff am: 11.02.2020]
13. Cardoso, A. V., Pereira, N., Neves, I., Santos, V., Jesus, J. M., Melo, N., et al. 2018. Obstructive sleep apnoea in patients with fibrotic diffuse parenchymal lung disease: characterization and treatment compliance assessment. *Can J Respir Ther*, 54(2), 35-40.
14. Chua, F., Higton, A. M., Colebatch, A. N., O'Reilly, K., Grubnic, S., Vlahos, I., et al. 2012. Idiopathic inflammatory myositis-associated interstitial lung disease: ethnicity differences and lung function trends in a British cohort. *Rheumatology (Oxford)*, 51(10), 1870-6.
15. Cobo-Ibanez, T., Lopez-Longo, F. J., Joven, B., Carreira, P. E., Munoz-Fernandez, S., Maldonado-Romero, V., et al. 2019. Long-term pulmonary outcomes and mortality in idiopathic inflammatory myopathies associated with interstitial lung disease. *Clin Rheumatol*, 38(3), 803-15.
16. Collard, H. R., Loyd, J. E., King, T. E., Jr. & Lancaster, L. H. 2007. Current diagnosis and management of idiopathic pulmonary fibrosis: a survey of academic physicians. *Respir Med*, 101(9), 2011-6.
17. Collard, H. R., Ryerson, C. J., Corte, T. J., Jenkins, G., Kondoh, Y., Lederer, D. J., et al. 2016. Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An International Working Group Report. *Am J Respir Crit Care Med*, 194(3), 265-75.
18. Cottin, V., Hirani, N. A., Hotchkiss, D. L., Nambiar, A. M., Ogura, T., Otaola, M., et al. 2018. Presentation, diagnosis and clinical course of the spectrum of progressive-fibrosing interstitial lung diseases. *Eur Respir Rev*, 7(150).

19. Cottin, V. 2019. Treatment of progressive fibrosing interstitial lung diseases: a milestone in the management of interstitial lung diseases. *Eur Respir Rev*, 28(153).
20. Cottin, V., Wollin, L., Fischer, A., Quaresma, M., Stowasser, S. & Harari, S. 2019. Fibrosing interstitial lung diseases: knowns and unknowns. *Eur Respir Rev*, 28(151).
21. Cramer, C., Schlunssen, V., Bendstrup, E., Stokholm, Z. A., Vestergaard, J. M., Frydenberg, M., et al. 2016. Risk of hypersensitivity pneumonitis and interstitial lung diseases among pigeon breeders. *Eur Respir J*, 48(3), 818-25.
22. Dartsch, R. C., Fink, L., Breithecker, A., Markart, P., Tello, S., Seeger, W., et al. 2019. [Chronic fibrosing lung diseases : Idiopathic pulmonary fibrosis from the perspective of its differential diagnosis]. *Internist (Berl)*, 60(4), 345-61.
23. De Sadeleer, L. J., Meert, C., Yserbyt, J., Slabbynck, H., Verschakelen, J. A., Verbeken, E. K., et al. 2018. Diagnostic Ability of a Dynamic Multidisciplinary Discussion in Interstitial Lung Diseases: A Retrospective Observational Study of 938 Cases. *Chest*, 153(6), 1416-23.
24. Dietrich, S. & Institut für evidenzbasierte Positionierung im Gesundheitswesen 2020a. Epidemiologie der progressiven fibrosierenden ILD (PF-ILD) - Gutachten.
25. Dietrich, S. & Institut für evidenzbasierte Positionierung im Gesundheitswesen 2020b. Epidemiologie der progressiven fibrosierenden ILD (PF-ILD) - Berechnungen.
26. 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.
27. du Bois, R. M., Weycker, D., Albera, C., Bradford, W. Z., Costabel, U., Kartashov, A., et al. 2011. Ascertainment of individual risk of mortality for patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 184(4), 459-66.
28. Duchemann, B., Annesi-Maesano, I., Jacobe de Naurois, C., Sanyal, S., Brillet, P. Y., Brauner, M., et al. 2017. Prevalence and incidence of interstitial lung diseases in a multi-ethnic county of Greater Paris. *Eur Respir J*, 50(2).
29. Fernandez Perez, E. R., Swigris, J. J., Forssen, A. V., Tourin, O., Solomon, J. J., Huie, T. J., et al. 2013. Identifying an inciting antigen is associated with improved survival in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis. *Chest*, 144(5), 1644-51.
30. Fernandez Perez, E. R., Kong, A. M., Raimundo, K., Koelsch, T. L., Kulkarni, R. & Cole, A. L. 2018. Epidemiology of Hypersensitivity Pneumonitis among an Insured Population in the United States: A Claims-based Cohort Analysis. *Ann Am Thorac Soc*, 15(4), 460-9.
31. Flaherty, K. R., Mumford, J. A., Murray, S., Kazerooni, E. A., Gross, B. H., Colby, T. V., et al. 2003. Prognostic implications of physiologic and radiographic changes in idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*, 168(5), 543-8.
32. Flaherty, K. R., Brown, K. K., Wells, A. U., Clerisme-Beaty, E., Collard, H. R., Cottin, V., et al. 2017. Design of the PF-ILD trial: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial of nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung disease. *BMJ Open Respir Res*, 4(1), e000212.
33. Flaherty, K. R., Wells, A. U., Cottin, V., Devaraj, A., Walsh, S. L. F., Inoue, Y., et al. 2019. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *N Engl J Med*, 381(18), 1718-27.
34. 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. *Autoimmun Rev*, 19(2), 102452.

35. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2019a. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Nintedanib (Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze) Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6058/2019-10-17\\_AM-RL-XII\\_Nintedanib\\_D-450\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6058/2019-10-17_AM-RL-XII_Nintedanib_D-450_TrG.pdf) [Zugriff am: 05.06.2020]
36. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2019b. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Nintedanib (Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze). Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3989/2019-10-17\\_AM-RL-XII\\_Nintedanib\\_D-450.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3989/2019-10-17_AM-RL-XII_Nintedanib_D-450.pdf) [Zugriff am: 11.02.2020]
37. 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.
38. Gunnarsson, R., Aalokken, T. M., Molberg, O., Lund, M. B., Mynarek, G. K., Lexberg, A. S., et al. 2012. Prevalence and severity of interstitial lung disease in mixed connective tissue disease: a nationwide, cross-sectional study. *Ann Rheum Dis*, 71(12), 1966-72.
39. Hanak, V., Golbin, J. M., Hartman, T. E. & Ryu, J. H. 2008. High-resolution CT findings of parenchymal fibrosis correlate with prognosis in hypersensitivity pneumonitis. *Chest*, 134(1), 133-8.
40. Hansell, D. M., Bankier, A. A., MacMahon, H., McLoud, T. C., Muller, N. L. & Remy, J. 2008. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology*, 246(3), 697-722.
41. Harari, S. 2018. Beyond idiopathic pulmonary fibrosis: the world of progressive-fibrosing interstitial lung disease. *Eur Respir Rev*, 27(150).
42. Hilberg, O., Bendstrup, E., Lokke, A., Ibsen, R., Floe, A. & Hyldgaard, C. 2018. Comorbidity and mortality among patients with interstitial lung diseases: A population-based study. *Respirology*, 23(6), 606-12.
43. 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*.
44. Hozumi, H., Nakamura, Y., Johkoh, T., Sumikawa, H., Colby, T. V., Kono, M., et al. 2013. Acute exacerbation in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: a retrospective case control study. *BMJ Open*, 3(9), e003132.
45. Huie, T. J., Olson, A. L., Cosgrove, G. P., Janssen, W. J., Lara, A. R., Lynch, D. A., et al. 2010. A detailed evaluation of acute respiratory decline in patients with fibrotic lung disease: aetiology and outcomes. *Respirology*, 15(6), 909-17.
46. Hyldgaard, C., Hilberg, O., Muller, A. & Bendstrup, E. 2014. A cohort study of interstitial lung diseases in central Denmark. *Respir Med*, 108(5), 793-9.
47. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research, N., Raghu, G., Anstrom, K. J., King, T. E., Jr., Lasky, J. A. & Martinez, F. J. 2012. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*, 366(21), 1968-77.
48. IPFnet, Martinez, F. J., de Andrade, J. A., Anstrom, K. J., King, T. E., Jr. & Raghu, G. 2014. Randomized trial of acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*, 370(22), 2093-101.

49. Jacob, J., Bartholmai, B. J., Rajagopalan, S., Egashira, R., Brun, A. L., Kokosi, M., et al. 2017. Unclassifiable-interstitial lung disease: Outcome prediction using CT and functional indices. *Respir Med*, 130, 43-51.
50. Jacob, J., Hirani, N., van Moorsel, C. H. M., Rajagopalan, S., Murchison, J. T., van Es, H. W., et al. 2019. Predicting outcomes in rheumatoid arthritis related interstitial lung disease. *Eur Respir J*, 53(1).
51. Janssens, J. P. 2005. Aging of the respiratory system: impact on pulmonary function tests and adaptation to exertion. *Clin Chest Med*, 26(3), 469-84, vi-vii.
52. Jegal, Y., Kim, D. S., Shim, T. S., Lim, C. M., Do Lee, S., Koh, Y., et al. 2005. Physiology is a stronger predictor of survival than pathology in fibrotic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*, 171(6), 639-44.
53. Johannson, K. & Collard, H. R. 2013. Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Proposal. *Curr Respir Care Rep*, 2(4).
54. Karimi-Shah, B. A. & Chowdhury, B. A. 2015. Forced vital capacity in idiopathic pulmonary fibrosis--FDA review of pirfenidone and nintedanib. *N Engl J Med*, 372(13), 1189-91.
55. Kim, D. S., Collard, H. R. & King, T. E., Jr. 2006a. Classification and natural history of the idiopathic interstitial pneumonias. *Proc Am Thorac Soc*, 3(4), 285-92.
56. Kim, D. S., Park, J. H., Park, B. K., Lee, J. S., Nicholson, A. G. & Colby, T. 2006b. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: frequency and clinical features. *Eur Respir J*, 27(1), 143-50.
57. Kim, E. J., Elicker, B. M., Maldonado, F., Webb, W. R., Ryu, J. H., Van Uden, J. H., et al. 2010. Usual interstitial pneumonia in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Eur Respir J*, 35(6), 1322-8.
58. Kolb, M., Bondue, B., Pesci, A., Miyazaki, Y., Song, J. W., Bhatt, N. Y., et al. 2018. Acute exacerbations of progressive-fibrosing interstitial lung diseases. *Eur Respir Rev*, 27(150).
59. Kolb, M. & Vasakova, M. 2019. The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Respir Res*, 20(1), 57.
60. Kowal-Bielecka, O., Landewe, R., Avouac, J., Chwiesko, S., Miniati, I., Czirjak, L., et al. 2009. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). *Ann Rheum Dis*, 68(5), 620-8.
61. 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.
62. Kowalska, M., Niewiadomska, E. & Zejda, J. E. 2014. Epidemiology of sarcoidosis recorded in 2006-2010 in the Silesian voivodeship on the basis of routine medical reporting. *Ann Agric Environ Med*, 21(1), 55-8.
63. Koyama, K., Sakamoto, S., Isshiki, T., Shimizu, H., Kurosaki, A. & Homma, S. 2017. The Activities of Daily Living after an Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Intern Med*, 56(21), 2837-43.
64. Kreuter, M., Wacker, M., Hammerl, P., Wiederhold, C., Kabitz, H.-J., Leidl, R., et al. 2016. P097 Interim Analysis of the EXCITING-ILD registry (Registry for Exploring Clinical and Epidemiological Characteristics of Interstitial Lung Diseases). *QJM: An International Journal of Medicine*, 109(suppl\_1), S55.

65. Kreuter, M., Walscher, J. & Behr, J. 2017. Antifibrotic drugs as treatment of nonidiopathic pulmonary fibrosis interstitial pneumonias: the time is now (?). *Curr Opin Pulm Med*, 23(5), 418-25.
66. Kreuter, M., Herth, F. J. F., Witt, S., Kabitz, H., Hagemeyer, L., Hammerl, P., et al. 2018. Diagnosis and Management of Patients with Interstitial Lung Disease (ILD) in Clinical Practice in Germany: Exciting-ILD Registry *Am J Respir Crit Care Med*, 197, A1670.
67. Latsi, P. I., du Bois, R. M., Nicholson, A. G., Colby, T. V., Bisirtzoglou, D., Nikolakopoulou, A., et al. 2003. Fibrotic idiopathic interstitial pneumonia: the prognostic value of longitudinal functional trends. *Am J Respir Crit Care Med*, 168(5), 531-7.
68. Leuschner, G. & Behr, J. 2017. Acute Exacerbation in Interstitial Lung Disease. *Front Med (Lausanne)*, 4, 176.
69. Ley, B., Collard, H. R. & King, T. E., Jr. 2011. Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 183(4), 431-40.
70. Lubin, M., Chen, H., Elicker, B., Jones, K. D., Collard, H. R. & Lee, J. S. 2014. A comparison of health-related quality of life in idiopathic pulmonary fibrosis and chronic hypersensitivity pneumonitis. *Chest*, 145(6), 1333-8.
71. Lynch, D. A., Godwin, J. D., Safrin, S., Starko, K. M., Hormel, P., Brown, K. K., et al. 2005. High-resolution computed tomography in idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and prognosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 172(4), 488-93.
72. Maher, T. M. & Wuyts, W. 2019. Management of Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *Adv Ther*, 36(7), 1518-31.
73. Marie, I., Hatron, P. Y., Dominique, S., Cherin, P., Mouthon, L. & Menard, J. F. 2011. Short-term and long-term outcomes of interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis: a series of 107 patients. *Arthritis Rheum*, 63(11), 3439-47.
74. Martinez, F. J., Collard, H. R., Pardo, A., Raghu, G., Richeldi, L., Selman, M., et al. 2017. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Nat Rev Dis Primers*, 3, 17074.
75. Mikolasch, T. A. & Porter, J. C. 2014. Transbronchial cryobiopsy in the diagnosis of interstitial lung disease: a cool new approach. *Respirology*, 19(5), 623-4.
76. Miyashita, K., Kono, M., Saito, G., Koyanagi, Y., Tsutsumi, A., Kobayashi, T., et al. 2018. Clinical Features of Acute Exacerbation of Interstitial Lung Disease Other than Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *A42. ILLD SCIENTIFIC ABSTRACTS: TREATMENT AND ACUTE EXACERBATION*, A1660-A.
77. Moua, T., Westerly, B. D., Dulohery, M. M., Daniels, C. E., Ryu, J. H. & Lim, K. G. 2016. Patients With Fibrotic Interstitial Lung Disease Hospitalized for Acute Respiratory Worsening: A Large Cohort Analysis. *Chest*, 149(5), 1205-14.
78. Olson, A. L., Huie, T. J., Groshong, S. D., Cosgrove, G. P., Janssen, W. J., Schwarz, M. I., et al. 2008. Acute exacerbations of fibrotic hypersensitivity pneumonitis: a case series. *Chest*, 134(4), 844-50.
79. Parambil, J. G., Myers, J. L. & Ryu, J. H. 2005. Histopathologic Features and Outcome of Patients With Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis Undergoing Surgical Lung Biopsy. *Chest*, 128, 3310-5.
80. Park, I. N., Kim, D. S., Shim, T. S., Lim, C. M., Lee, S. D., Koh, Y., et al. 2007. Acute exacerbation of interstitial pneumonia other than idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*, 132(1), 214-20.
81. Paterniti, M. O., Bi, Y., Rekić, D., Wang, Y., Karimi-Shah, B. A. & Chowdhury, B. A. 2017. Acute Exacerbation and Decline in Forced Vital Capacity Are Associated with

- Increased Mortality in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Ann Am Thorac Soc*, 14(9), 1395-402.
82. Pedraza-Serrano, F., Jimenez-Garcia, R., Lopez-de-Andres, A., Hernandez-Barrera, V., Sanchez-Munoz, G., Puente-Maestu, L., et al. 2019. Characteristics and outcomes of patients hospitalized with interstitial lung diseases in Spain, 2014 to 2015. *Medicine (Baltimore)*, 98(21), e15779.
83. Raghu, G., Collard, H. R., Egan, J. J., Martinez, F. J., Behr, J., Brown, K. K., et al. 2011. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med*, 183(6), 788-824.
84. Raghu, G., Chen, S. Y., Yeh, W. S., Maroni, B., Li, Q., Lee, Y. C., et al. 2014. Idiopathic pulmonary fibrosis in US Medicare beneficiaries aged 65 years and older: incidence, prevalence, and survival, 2001-11. *Lancet Respir Med*, 2(7), 566-72.
85. Raghu, G., Rochweg, B., Zhang, Y., Garcia, C. A., Azuma, A., Behr, J., et al. 2015. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*, 192(2), e3-19.
86. Reichmann, W. M., Yu, Y. F., Macaulay, D., Wu, E. Q. & Nathan, S. D. 2015. Change in forced vital capacity and associated subsequent outcomes in patients with newly diagnosed idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Pulm Med*, 15, 167.
87. Reiserter, S., Gunnarsson, R., Mogens Aalokken, T., Lund, M. B., Mynarek, G., Corander, J., et al. 2018. Progression and mortality of interstitial lung disease in mixed connective tissue disease: a long-term observational nationwide cohort study. *Rheumatology (Oxford)*, 57(2), 255-62.
88. Richeldi, L., Ryerson, C. J., Lee, J. S., Wolters, P. J., Koth, L. L., Ley, B., et al. 2012. Relative versus absolute change in forced vital capacity in idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax*, 67(5), 407-11.
89. Richeldi, L., du Bois, R. M., Raghu, G., Azuma, A., Brown, K. K., Costabel, U., et al. 2014. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*, 370(22), 2071-82.
90. Richeldi, L., Collard, H. R. & Jones, M. G. 2017. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet*, 389(10082), 1941-52.
91. Richeldi, L., Varone, F., Bergna, M., de Andrade, J., Falk, J., Hallowell, R., et al. 2018. Pharmacological management of progressive-fibrosing interstitial lung diseases: a review of the current evidence. *Eur Respir Rev*, 27(150).
92. Robert Koch-Institut & Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. 2019. Krebs in Deutschland 2015/2016.
93. Robert Koch-Institut. 2020. Zentrum für Krebsregisterdaten, Datenbankabfrage vom 16.03.2020. Verfügbar unter: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\\_stufe1\\_no\\_de.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_no_de.html) [Zugriff am: 16.03.2020]
94. Roca, F., Dominique, S., Schmidt, J., Smail, A., Duhaut, P., Levesque, H., et al. 2017. Interstitial lung disease in primary Sjogren's syndrome. *Autoimmun Rev*, 16(1), 48-54.
95. Ryerson, C. J., Urbania, T. H., Richeldi, L., Mooney, J. J., Lee, J. S., Jones, K. D., et al. 2013. Prevalence and prognosis of unclassifiable interstitial lung disease. *Eur Respir J*, 42(3), 750-7.
96. Ryerson, C. J. & Kolb, M. 2018. The increasing mortality of idiopathic pulmonary fibrosis: fact or fallacy? *Eur Respir J*, 51(1).

97. Schupp, J. C., Freitag-Wolf, S., Bargagli, E., Mihailovic-Vucinic, V., Rottoli, P., Grubanovic, A., et al. 2018. Phenotypes of organ involvement in sarcoidosis. *Eur Respir J*, 51(1).
98. Schwarzkopf, L., Witt, S., Waelscher, J., Polke, M. & Kreuter, M. 2018. Associations between comorbidities, their treatment and survival in patients with interstitial lung diseases - a claims data analysis. *Respir Res*, 19(1), 73.
99. Solomon, J. J., Olson, A. L., Fischer, A., Bull, T., Brown, K. K. & Raghu, G. 2013. Scleroderma lung disease. *Eur Respir Rev*, 22(127), 6-19.
100. Solomon, J. J., Chung, J. H., Cosgrove, G. P., Demoruelle, M. K., Fernandez-Perez, E. R., Fischer, A., et al. 2016. Predictors of mortality in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Eur Respir J*, 47(2), 588-96.
101. Song, J. W., Lee, H. K., Lee, C. K., Chae, E. J., Jang, S. J., Colby, T. V., et al. 2013. Clinical course and outcome of rheumatoid arthritis-related usual interstitial pneumonia. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*, 30(2), 103-12.
102. Statistisches Bundesamt. 2020. Tabelle 12411-0005. Bevölkerung Deutschland Stichtag: 31.12.2018. *Genesis Online Datenbank* [Online]. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online> [Zugriff am: 11.02.2020]
103. Strambu, I., Belaconi, I., Stoicescu, I., Ionita, D., Cojocaru, F., Nita, C., et al. 2013. Interstitial lung diseases: an observational study in patients admitted in "Marius Nasta" Institute of Pulmonology Bucharest, Romania, in 2011. *Pneumologia*, 62(4), 206-11.
104. Strand, M. J., Sprunger, D., Cosgrove, G. P., Fernandez-Perez, E. R., Frankel, S. K., Huie, T. J., et al. 2014. Pulmonary function and survival in idiopathic vs secondary usual interstitial pneumonia. *Chest*, 146(3), 775-85.
105. Strongman, H., Kausar, I. & Maher, T. M. 2018. Incidence, Prevalence, and Survival of Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis in the UK. *Adv Ther*, 35(5), 724-36.
106. Suda, T., Kaida, Y., Nakamura, Y., Enomoto, N., Fujisawa, T., Imokawa, S., et al. 2009. Acute exacerbation of interstitial pneumonia associated with collagen vascular diseases. *Respir Med*, 103(6), 846-53.
107. Tachikawa, R., Tomii, K., Ueda, H., Nagata, K., Nanjo, S., Sakurai, A., et al. 2012. Clinical features and outcome of acute exacerbation of interstitial pneumonia: collagen vascular diseases-related versus idiopathic. *Respiration*, 83(1), 20-7.
108. Torrisi, S. E., Pavone, M., Vancheri, A. & Vancheri, C. 2017. When to start and when to stop antifibrotic therapies. *Eur Respir Rev*, 26(145).
109. Travis, W. D., Costabel, U., Hansell, D. M., King, T. E., Jr., Lynch, D. A., Nicholson, A. G., et al. 2013. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*, 188(6), 733-48.
110. Verband der Ersatzkassen e. V. (vdek). 2020. Krankenversicherungsschutz der Bevölkerung in Prozent und Millionen 2018. Verfügbar unter: [https://www.vdek.com/presse/daten/b\\_versicherte.html](https://www.vdek.com/presse/daten/b_versicherte.html) [Zugriff am: 11.02.2020]
111. Walsh, S. L., Sverzellati, N., Devaraj, A., Keir, G. J., Wells, A. U. & Hansell, D. M. 2014. Connective tissue disease related fibrotic lung disease: high resolution computed tomographic and pulmonary function indices as prognostic determinants. *Thorax*, 69(3), 216-22.
112. Wells, A. U., Brown, K. K., Flaherty, K. R., Kolb, M., Thannickal, V. J. & Group, I. P. F. C. W. 2018. What's in a name? That which we call IPF, by any other name would act the same. *Eur Respir J*, 51(5).

113. Wijsenbeek, M., Kreuter, M., Olson, A., Fischer, A., Bendstrup, E., Wells, C. D., et al. 2019. Progressive fibrosing interstitial lung diseases: current practice in diagnosis and management. *Curr Med Res Opin*, 35(11), 2015-24.
114. Wijsenbeek M. 2020 Progress in the treatment of pulmonary fibrosis. *Lancet Respir Med*, Published Online March 5, 2020.
115. Winstone, T. A., Assayag, D., Wilcox, P. G., Dunne, J. V., Hague, C. J., Leipsic, J., et al. 2014. Predictors of mortality and progression in scleroderma-associated interstitial lung disease: a systematic review. *Chest*, 146(2), 422-36.
116. Wong, A. W., Ryerson, C. J. & Guler, S. A. 2020. Progression of fibrosing interstitial lung disease. *Respir Res*, 21(1), 32.
117. Wormanns, D., Hamer, O. 2015. Glossar thoraxradiologischer Begriffe entsprechend der Terminologie der Fleischner Society. *Fortschr Röntgenstr*, 187, 638–61.
118. Zamora-Legoff, J. A., Krause, M. L., Crowson, C. S., Ryu, J. H. & Matteson, E. L. 2017. Progressive Decline of Lung Function in Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease. *Arthritis Rheumatol*, 69(3), 542-9.
119. Zappala, C. J., Latsi, P. I., Nicholson, A. G., Colby, T. V., Cramer, D., Renzoni, E. A., et al. 2010. Marginal decline in forced vital capacity is associated with a poor outcome in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*, 35(4), 830-5.

### 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 3-20 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 3-20: 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 anderen chronischen PF-ILD	kontinuierlich: 2x täglich 150 mg per os <sup>a</sup> (oder 2x täglich 100 mg per os <sup>a</sup> )	365 Tage	kontinuierlich 365 Tage
Best Supportive Care	Erwachsene mit anderen chronischen PF-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<sup>®</sup>, Abschnitt 3.4) (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH &amp; Co. KG, 2020)</p> <p>PF-ILD: Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease (Progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankung)</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe in Tabelle 3-20 basiert auf den Vorgaben der aktuellen Fachinformation für Ofev<sup>®</sup>. Diese umfasst alle Erwachsenen mit anderen chronischen PF-ILD ausgenommen die Patienten, die an IPF leiden, 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<sup>®</sup> entnommen (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020). 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 3-21 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 3-20). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-21: 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 anderen chronischen PF-ILD	kontinuierlich 2x täglich 150 mg per os <sup>a</sup> (oder 2x täglich 100 mg per os <sup>a</sup> )	365 Tage
Best Supportive Care	Erwachsene mit anderen chronischen PF-ILD	Patientenindividuelle Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität	
<p>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.</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<sup>®</sup>, Abschnitt 3.4) (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH &amp; Co. KG, 2020)</p> <p>PF-ILD: Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease (Progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankung)</p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-22 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 3-22: 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 anderen chronischen PF-ILD	365 Tage	1 Kapsel $\hat{=}$ 150 mg <sup>a</sup> (100 mg <sup>a</sup> )	Jahresdurchschnittsverbrauch: 730 Kapseln $\hat{=}$ 109.500 mg (bei 2x 150 mg pro Tag; DDD <sup>b</sup> ) und 73.000 mg (bei 2x 100 mg pro Tag)
Best Supportive Care	Erwachsene mit anderen chronischen PF-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<sup>®</sup>, Abschnitt 3.4) (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020)

b: DDD: 0,3 g

DDD: Defined Daily Dose (Definierte Tagesdosis); PF-ILD: Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease (Progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankung)

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-22 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<sup>®</sup> vorgeschriebenen Tagesdosis von zweimal 150 mg Nintedanib (sowie zusätzlich der reduzierten Dosis von zweimal 100 mg) berechnet. Gemäß der Fachinformation von Ofev<sup>®</sup> 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<sup>®</sup>, 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 3-23 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 3-23: 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, 2020) GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PF-ILD: Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease (Progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankung); PZN: Pharmazentralnummer		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-23 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Wirkstärke, Darreichungsform, Packungsgröße sowie Preise und Rabatte wurden der Lauer-Taxe® (Stichtag: 15.07.2020) entnommen (Lauer Taxe, 2020).

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<sup>®</sup>) 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 3-24 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 3-24: 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 anderen chronischen PF-ILD	Untersuchung Leberfunktion <ul style="list-style-type: none"> <li>• ALT</li> <li>• AST</li> <li>• GGT</li> <li>• AP</li> <li>• Bilirubin gesamt</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• vor Behandlungsbeginn sowie in den ersten drei Monaten 1x pro Monat</li> <li>• danach periodisch gemäß Fachinformation</li> </ul>	4 <sup>a</sup> (7 <sup>b,c</sup> )
Best Supportive Care	Erwachsene mit anderen chronischen PF-ILD	Patientenindividuelle Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität		
<p>a: Folgejahre  b: Bei Patienten mit geringem Körpergewicht (&lt; 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; PF-ILD: Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease (Progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankung)</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-24 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<sup>®</sup> benannt (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020).

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<sup>®</sup> 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 3-25 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-24 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 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

<b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung</b>	<b>Kosten pro Leistung in Euro</b>
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 3-25 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 3-26 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-24 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-25 (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 3-26: 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 anderen chronischen PF-ILD	AST	1,00 €
		ALT	1,00 €
		GGT	1,00 €
		AP	1,00 €
		Bilirubin gesamt	1,00 €
Best Supportive Care	Erwachsene mit anderen chronischen PF-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; PF-ILD: Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease (Progreredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankung)			

Auf Basis des aktuellen EBM (Tabelle 3-25) und der Häufigkeit der genannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen, die ab dem zweiten Jahr periodisch (viermal pro Jahr) abgerechnet werden (Tabelle 3-24), ergeben sich pro Patient pro Jahr jeweils Zusatzkosten in Höhe von 5,00€ (Tabelle 3-26).

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

*Geben Sie in Tabelle 3-27 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 3-27: 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	Arzneimittelkosten 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 €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Nintedanib	Erwachsene mit anderen chronischen PF-ILD	2x täglich 150 mg: 38.689,39 €	5,00€ <sup>a</sup>	-	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 anderen chronischen PF-ILD	Patientenindividuelle Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität			
a: Folgejahre GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PF-ILD: Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease (Progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankung)					

Nintedanib (Ofev<sup>®</sup>, 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<sup>®</sup> in Höhe von  $3.179,95 \text{ € (150 mg)} \times 730/60 = 38.689,39 \text{ €}$  pro Patient ergeben. Für die niedrigere Dosierung belaufen sich die Jahrestherapiekosten entsprechend auf  $2.592,87 \text{ € (100 mg)} \times 730/60 = 31.546,59 \text{ €}$  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 ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

### **Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Wie in Abschnitt 3.1 dargelegt, wurde BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. 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 chronischen PF-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<sup>®</sup> 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, 2020).

Zum Anteil an Patienten mit den genannten Unverträglichkeiten in der Gruppe der Patienten mit chronischer PF-ILD in Deutschland stehen keine Angaben zur Verfügung. Nwaru et al. berichten für Europa eine Punktprävalenz für Hypersensitivität gegen Erdnuss von 1,7%

(Konfidenzintervall (KI): 1,5-1,8%) und gegen Soja von 1,5% (KI: 1,2 - 1,8%) in der Gesamtbevölkerung (Nwaru et al., 2014).

Zur Anzahl schwangerer Patientinnen in der Zielpopulation stehen keine Daten zur Verfügung.

### **Therapieabbrüche, Therapieunterbrechung, Dosisreduktion**

Informationen über die in der Versorgungspraxis zu erwartenden Therapieabbrüche, Therapieunterbrechungen und Dosisreduktionen für das neue Anwendungsgebiet der anderen chronischen PF-ILD stehen für Nintedanib nicht zur Verfügung. Als Anhaltspunkt können die Daten der klinischen Phase-III-Studie INBUILD (1199.247) 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=65 von N=332 (19,6%) 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 INBUILD Studie lag die mittlere Dosisintensität über 52 Wochen bei 92,54% (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 außerhalb der IPF keine spezifischen zugelassenen Therapien zur Behandlung der anderen chronischen PF-ILD existieren, erfolgt die Verordnung von medikamentösen Therapien für Patienten mit anderen chronischen PF-ILD hauptsächlich durch Off-Label-Anträge. Mit Nintedanib steht erstmals eine im Anwendungsgebiet der PF-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<sup>®</sup> um eine einfache orale Therapie ohne besondere Anforderungen an die Infrastruktur (Abschnitt 3.4.1). Daher kann mit Ausnahme der Therapieeinstellung aufgrund der komplexen Diagnosesicherung, dem Auftreten von akuten Exazerbationen oder anderen Komplikationen davon ausgegangen werden, dass die Patienten überwiegend ambulant behandelt werden.

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

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

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 3.3.6 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<sup>®</sup> (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020).

Grundlagen für die Berechnung der Arzneimittelkosten (Abschnitte 3.3.3 bis 3.3.5) ist die Lauer-Steuer<sup>®</sup> (Stichtag: 15.07.2020) (Lauer Steuer, 2020). 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., 2020).

### 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 1199.247 (Phase-III Studie).
2. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2020. Fachinformation Ofev®.
3. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2020. Therapiekostenberechnung.
4. Kassenärztliche Bundesvereinigung. 2020. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM), Stand: 3. Quartal. Verfügbar unter: [https://www.kbv.de/media/sp/EBM\\_Gesamt\\_Stand\\_3\\_Quartal\\_2020.pdf](https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_Stand_3_Quartal_2020.pdf) [Zugriff am: 22.07.2020]
5. Lauer Taxe 2020. Preisübersicht Ofev - Stand: 15.07.
6. Nwaru, B. I., Hickstein, L., Panesar, S. S., Roberts, G., Muraro, A., Sheikh, A., et al. 2014. Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*, 69(8), 992-1007.

### **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<sup>®</sup> entnommen (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020a).

#### **Anforderungen an die Diagnostik**

Ofev<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> zugelassen ist.

#### **Anforderungen an die Infrastruktur, Lagerung und Entsorgung**

Ofev<sup>®</sup> darf nicht über 25°C gelagert werden. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Die Haltbarkeit von Ofev<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> abgebrochen werden.

Wenn Diarrhoe, Übelkeit und/oder Erbrechen trotz entsprechender unterstützender Therapie-maßnahmen (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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> (100 mg zweimal täglich) wiederaufgenommen und die Dosis anschließend auf die volle Dosis (150 mg zweimal täglich) erhöht werden.

### ***Besondere Patientengruppen***

#### *Ältere Patienten ( $\geq 65$ 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  $\geq 75$  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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> bei Kindern im Alter von 0 – 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

### **Art der Anwendung**

Ofev<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup>, und Erbrechen führte bei bis zu 1,4% der Patienten zum Abbruch der Behandlung mit Ofev<sup>®</sup>.

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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> abgebrochen werden.

### ***Leberfunktion***

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ofev<sup>®</sup> wurden bei Patienten mit mittelschwerer (Child Pugh B) und schwerer (Child Pugh C) Leberfunktionsstörung nicht untersucht. Daher wird die Behandlung mit Ofev<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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  $>3 \times$  ULN gemessen werden, wird eine Dosisreduktion oder Unterbrechung der Therapie mit Ofev<sup>®</sup> empfohlen, und der Patient sollte engmaschig überwacht werden. Nach Rückgang der Transaminasen auf das Ausgangsniveau kann die Behandlung mit Ofev<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> bzw. 0,7% unter Placebo; in INBUILD 0,9% unter Ofev<sup>®</sup> bzw. 0,9% unter Placebo und in SENCIS 0,7% unter Ofev<sup>®</sup> bzw. 0,7% unter Placebo). In den INPULSIS-Studien erlitt in der Ofev<sup>®</sup>-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<sup>®</sup>- und der Placebogruppe ausgeglichen waren. In der INBUILD-Studie war die Häufigkeit von Herzinfarkten gering: 0,9% unter Ofev<sup>®</sup> und 0,9% unter Placebo. In der SENCIS-Studie wurde Myokardinfarkt in der Placebogruppe mit geringer Häufigkeit (0,7%) und in der Ofev<sup>®</sup>-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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> sollte frühestens 4 Wochen nach einer Bauchoperation begonnen werden. Die Therapie mit Ofev<sup>®</sup> sollte bei Patienten, die eine gastrointestinale Perforation entwickeln, dauerhaft abgesetzt werden.

### ***Hypertonie***

Die Einnahme von Ofev<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie sind begrenzt. Patienten mit signifikanter pulmonaler Hypertonie (Herzindex  $\leq 2$  l/min/m<sup>2</sup>, parenteral verabreichtes Epoprostenol/Treprostinil oder signifikanter Rechtsherzinsuffizienz) waren von der INBUILD- und der SENCIS-Studie ausgeschlossen.

Ofev<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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 gastrointestinalen 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<sup>®</sup> hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Patienten sollten darauf hingewiesen werden, während der Behandlung mit Ofev<sup>®</sup> 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<sup>®</sup>. 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> eine Schwangerschaft zu vermeiden und während der Behandlung und bis mindestens 3 Monate nach der letzten Dosis von Ofev<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> schwanger werden. Wenn die Patientin während der Behandlung mit Ofev<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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 3-28 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 3-28: Zusammenfassung der UAW nach Häufigkeitskategorie

<b>Häufigkeit</b>			
<b>Systemorganklasse</b> Preferred Term	<b>Idiopathische Lungenfibrose</b>	<b>Andere chronische progredient fibrosierende ILDs</b>	<b>Interstitielle Lungenerkrankung bei systemischer Sklerose</b>
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>			
Thrombozytopenie	Gelegentlich	Gelegentlich	Gelegentlich
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>			
Gewichtsverlust	Häufig	Häufig	Häufig
Appetitverlust	Häufig	Sehr häufig	Häufig
Dehydrierung	Gelegentlich	Gelegentlich	Nicht bekannt
<b>Herzkrankungen</b>			
Myokardinfarkt	Gelegentlich	Gelegentlich	Nicht bekannt
<b>Gefäßerkrankungen</b>			
Blutungen	Häufig	Häufig	Häufig
Hypertonie	Gelegentlich	Häufig	Häufig
Aneurysmen und Arteriendissektionen	Nicht bekannt	Nicht bekannt	Nicht bekannt
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>			
Diarrhoe	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig

<b>Häufigkeit</b>			
<b>Systemorganklasse</b> Preferred Term	<b>Idiopathische Lungenfibrose</b>	<b>Andere chronische progredient fibrosierende ILDs</b>	<b>Interstitielle Lungenerkrankung bei systemischer Sklerose</b>
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
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>			
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
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>			
Ausschlag	Häufig	Häufig	Gelegentlich
Pruritus	Gelegentlich	Gelegentlich	Gelegentlich
Alopezie	Gelegentlich	Gelegentlich	Nicht bekannt
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>			
Nierenversagen	Nicht bekannt	Gelegentlich	Gelegentlich
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>			
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 3-29 enthält eine Übersicht über die berichteten Ereignisse von Diarrhoe in den klinischen Studien:

Tabelle 3-29: Diarrhoe in den klinischen Studien über 52 Wochen

	INPULSIS		INBUILD		SENSCIS	
	Placebo	Ofev <sup>®</sup>	Placebo	Ofev <sup>®</sup>	Placebo	Ofev <sup>®</sup>
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%
Diarrhoe mit nachfolgender Dosisreduktion von Ofev <sup>®</sup>	0%	10,7%	0,9%	16,0%	1,0%	22,2%
Diarrhoe mit nachfolgendem Absetzen von Ofev <sup>®</sup>	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<sup>®</sup> und 2,6% der mit Placebo behandelten Patienten berichtet. In der INBUILD-Studie wurden Leberenzym erhöhungen bei 22,6% der mit Ofev<sup>®</sup> und 5,7% der mit Placebo behandelten Patienten berichtet. In der SENSCIS-Studie wurden Leberenzym erhöhungen bei 13,2% der mit Ofev<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> behandelten Patienten geringfügig höher oder zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar (in INPULSIS 10,3% unter Ofev<sup>®</sup> bzw. 7,8% unter Placebo; in INBUILD 11,1% unter Ofev<sup>®</sup> bzw. 12,7% unter Placebo; in SENSCIS 11,1% unter Ofev<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> bzw. 1,4% unter Placebo; in INBUILD 0,9% unter Ofev<sup>®</sup> bzw. 1,5% unter Placebo; in SENSCIS 1,4% unter Ofev<sup>®</sup> 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 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 3-30 fasst die geplanten Maßnahmen zur Risikominimierung der wichtigen identifizierten und potenziellen Risiken zusammen:

Tabelle 3-30: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung (Risk-Management-Plan)

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
<b>Wichtige identifizierte Risiken</b>		
Diarrhö	<p><i>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SmPC Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8; Packungsbeilage Abschnitte 2 und 4</li> <li>• Verordnung auf Verschreibung</li> <li>• Die Behandlung mit Ofev® sollte nur von Ärzten begonnen werden, die Erfahrung mit der Diagnose und Behandlung der jeweiligen Indikationen haben</li> </ul> <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"> <li>• SmPC Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8; Packungsbeilage Abschnitte 2 und 4</li> <li>• Verordnung auf Verschreibung</li> <li>• Die Behandlung mit Ofev® sollte nur von Ärzten begonnen werden, die Erfahrung mit der Diagnose und Behandlung der jeweiligen Indikationen haben</li> </ul> <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"> <li>• Erfassungsbogen zur Nachverfolgung von UE</li> </ul>
Blutungen	<p><i>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SmPC Abschnitte 4.4 und 4.8; Packungsbeilage Abschnitte 2 und 4</li> <li>• Verordnung auf Verschreibung</li> <li>• Die Behandlung mit Ofev® sollte nur von Ärzten begonnen werden, die Erfahrung mit der Diagnose und Behandlung der jeweiligen Indikationen haben</li> </ul> <p><i>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</i></p>	<p><i>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Erfassung unerwünschter Arzneimittelwirkungen und Signalerkennung hinausgehen:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erfassungsbogen zur Nachverfolgung von UE (für Blutungsereignisse, die durch den Meldenden nach GVP als schwerwiegend definiert sind, die als IME gelistet sind oder bei denen aufgrund unzureichender Eingangsinformationen die</li> </ul>

	keine	Abschätzung der Schwerwiegendheit nicht möglich ist)
Myokardinfarkt	<p><i>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SmPC Abschnitte 4.4 und 4.8; Packungsbeilage Abschnitte 2 und 4</li> <li>• Verordnung auf Verschreibung</li> <li>• Die Behandlung mit Ofev® sollte nur von Ärzten begonnen werden, die Erfahrung mit der Diagnose und Behandlung der jeweiligen Indikationen haben</li> </ul> <p><i>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</i> keine</p>	<p><i>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Erfassung unerwünschter Arzneimittelwirkungen und Signal-erkennung hinausgehen:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erfassungsbogen zur Nachverfolgung von unerwünschten Ereignissen (Hinweis: Einheitlicher Erfassungsbogen für alle arteriellen thromboembolischen Ereignisse)</li> </ul>
<b>Wichtige potenzielle Risiken</b>		
Venöse Thromboembolie	<p><i>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SmPC Abschnitt 4.4; Packungsbeilage Abschnitt 2</li> <li>• Verordnung auf Verschreibung</li> <li>• Die Behandlung mit Ofev® sollte nur von Ärzten begonnen werden, die Erfahrung mit der Diagnose und Behandlung der jeweiligen Indikationen haben</li> </ul> <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"> <li>• SmPC Abschnitt 4.4; Packungsbeilage Abschnitt 2</li> <li>• Verordnung auf Verschreibung</li> <li>• Die Behandlung mit Ofev® sollte nur von Ärzten begonnen werden, die Erfahrung mit der Diagnose und Behandlung der jeweiligen Indikationen haben</li> </ul> <p><i>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</i> keine</p>	<p><i>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Erfassung unerwünschter Arzneimittelwirkungen und Signal-erkennung hinausgehen:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erfassungsbogen zur Nachverfolgung von unerwünschten Ereignissen (Hinweis: Einheitlicher Erfassungsbogen für alle arteriellen thromboembolische Ereignisse)</li> </ul>
Perforation	<p><i>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SmPC Abschnitt 4.4; Packungsbeilage Abschnitt 2</li> <li>• Verordnung auf Verschreibung</li> <li>• Die Behandlung mit Ofev® sollte nur von Ärzten begonnen werden, die Erfahrung mit der Diagnose und</li> </ul>	<p><i>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Erfassung unerwünschter Arzneimittelwirkungen und Signal-erkennung hinausgehen:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erfassungsbogen zur Nachverfolgung von UE</li> </ul>

	<p>Behandlung der jeweiligen Indikationen haben</p> <p><i>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</i> keine</p>	
Leberversagen	<p><i>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SmPC Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8; Packungsbeilage Abschnitte 2 und 4</li> <li>• Verordnung auf Verschreibung</li> <li>• Die Behandlung mit Ofev® sollte nur von Ärzten begonnen werden, die Erfahrung mit der Diagnose und Behandlung der jeweiligen Indikation haben</li> </ul> <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"> <li>• Erfassungsbogen zur Nachverfolgung von UE</li> </ul>
Behandlung von Schwangeren und Teratogenität	<p><i>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SmPC Abschnitte 4.3 und 4.6; Packungsbeilage Abschnitt 2</li> <li>• Verordnung auf Verschreibung</li> <li>• Die Behandlung mit Ofev® sollte nur von Ärzten begonnen werden, die Erfahrung mit der Diagnose und Behandlung der jeweiligen Indikationen haben</li> </ul> <p><i>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</i> keine</p>	keine
Herzversagen	<p><i>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SmPC Abschnitt 4.4; Packungsbeilage Abschnitt 2</li> <li>• Verordnung auf Verschreibung</li> <li>• Die Behandlung mit Ofev® sollte nur von Ärzten begonnen werden, die Erfahrung mit der Diagnose und Behandlung der jeweiligen Indikationen haben</li> </ul> <p><i>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</i> keine</p>	keine
<b>Fehlende Informationen</b>		
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"> <li>• SmPC Abschnitte 4.2 und 4.4; Packungsbeilage Abschnitt 2</li> <li>• Verordnung auf Verschreibung</li> <li>• Die Behandlung mit Ofev® sollte nur von Ärzten begonnen werden, die</li> </ul>	<p><i>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Erfassung unerwünschter Arzneimittelwirkungen und Signalerkennung hinausgehen:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erfassungsbogen zur Nachverfolgung von UE</li> </ul>

	<p>Erfahrung mit der Diagnose und Behandlung der jeweiligen Indikationen haben</p> <p><i>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</i> keine</p>	
Behandlung von Patienten mit dunkler Hautfarbe/Afro-Amerikaner	<p><i>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verordnung auf Verschreibung</li> <li>• Die Behandlung mit Ofev® sollte nur von Ärzten begonnen werden, die Erfahrung mit der Diagnose und Behandlung der jeweiligen Indikationen haben</li> </ul> <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"> <li>• SmPC Abschnitt 4.4; Packungsbeilage Abschnitt 2</li> <li>• Verordnung auf Verschreibung</li> <li>• Die Behandlung mit Ofev® sollte nur von Ärzten begonnen werden, die Erfahrung mit der Diagnose und Behandlung der jeweiligen Indikationen haben</li> </ul> <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"> <li>• SmPC Abschnitt 4.2</li> <li>• Verordnung auf Verschreibung</li> <li>• Die Behandlung mit Ofev® sollte nur von Ärzten begonnen werden, die Erfahrung mit der Diagnose und Behandlung der jeweiligen Indikation haben</li> </ul> <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"> <li>• SmPC Abschnitt 4.4; Packungsbeilage Abschnitt 2</li> <li>• Verordnung auf Verschreibung</li> <li>• Die Behandlung mit Ofev® sollte nur von Ärzten begonnen werden, die Erfahrung mit der Diagnose und Behandlung der jeweiligen Indikationen haben</li> </ul>	keine

	<i>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</i> keine	
Interaktion von Ofev® mit hormonellen Kontrazeptiva	<i>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SmPC Abschnitt 4.5 und 4.6</li> <li>• Verordnung auf Verschreibung</li> <li>• Die Behandlung mit Ofev® sollte nur von Ärzten begonnen werden, die Erfahrung mit der Diagnose und Behandlung der jeweiligen Indikationen haben</li> </ul> <i>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</i> keine	<i>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Klinische Studie 1199.340</li> </ul>
Behandlung von Frauen während der Stillzeit	<i>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SmPC Abschnitt 4.4; Packungsbeilage Abschnitt 2</li> <li>• Verordnung auf Verschreibung</li> <li>• Die Behandlung mit Ofev® sollte nur von Ärzten begonnen werden, die Erfahrung mit der Diagnose und Behandlung der jeweiligen Indikationen haben</li> </ul> <i>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</i> keine	keine
Behandlung von SSc-ILD-Patienten mit pulmonaler Hypertonie	<i>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SmPC Abschnitt 4.4; Packungsbeilage Abschnitt 2</li> <li>• Verordnung auf Verschreibung</li> <li>• Die Behandlung mit Ofev® sollte nur von Ärzten begonnen werden, die Erfahrung mit der Diagnose und Behandlung der jeweiligen Indikationen haben</li> </ul> <i>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</i> keine	keine
<p>Quellen: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH &amp; Co. KG, 2020b; European Medicines Agency, 2020)  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: interstitielle Lungenerkrankung bei systemischer Sklerose; SmPC: Summary of Product Characteristics (Fachinformation)</p>		

Tabelle 3-31: 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
Quelle: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020b; European Medicines Agency, 2020) CTR: Clinical Trial Report (klinischer Studienbericht)				

*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<sup>®</sup>) 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 3-32 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 3-32 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 3-32: 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: „Die meisten hepatischen Ereignisse traten innerhalb der ersten drei Behandlungsmonate auf. Daher <b>sollten</b> 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 führen kann (siehe Abschnitt 5.2). Bei Patienten mit diesen Risikofaktoren wird eine engmaschige Überwachung empfohlen.“	ja
2	Bestimmung der Alanin-Aminotransferase (ALT)		ja
3	Bestimmung der Gamma-Glutamyltransferase (GGT)		ja
4	Bestimmung der alkalischen Phosphatase (AP)		ja
5	Bestimmung des Bilirubinspiegels		ja
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<sup>®</sup>: April 2020 (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020)

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-32, 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 3-32 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), Stand: 3. Quartal. Verfügbar unter: [https://www.kbv.de/media/sp/EBM\\_Gesamt\\_Stand\\_3\\_Quartal\\_2020.pdf](https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_Stand_3_Quartal_2020.pdf) [Zugriff am: 22.07.2020]