

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

Nintedanib (Ofev[®])

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Modul 3 A

Idiopathische Lungenfibrose

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	10
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	11
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	11
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	22
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	29
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	42
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	43
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	44
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	47
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	55
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	55
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	58
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	59
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	61
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	64
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	65
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	67
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	69
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	70
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	70
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	79
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	79
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	80
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	82
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	83
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	83

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Pharmakologische und nicht-pharmakologische Therapien für IPF mit Empfehlung der deutschen IPF-Konferenz	24
Tabelle 3-2: Einschluss der Quellen für Prävalenz und Inzidenz der IPF (Volltextsichtung).....	30
Tabelle 3-3: Zusammenfassung Prävalenz und Inzidenz der IPF	37
Tabelle 3-4: Schätzung der Prävalenz und Inzidenz der IPF in Deutschland	38
Tabelle 3-5: Zusammenfassung alters- und geschlechtsspezifischer Besonderheiten der jährlichen Inzidenz für die IPF	40
Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	42
Tabelle 3-7: Herleitung der Anzahl Patienten in der GKV-Zielpopulation	42
Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	43
Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	56
Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	57
Tabelle 3-11: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	58
Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	59
Tabelle 3-13: Herleitung der Kosten je Packung aus GKV-Perspektive	60
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	61
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	62
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	63
Tabelle 3-17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	64
Tabelle 3-18: Herleitung der Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patient und insgesamt	65
Tabelle 3-19: Zusammenfassung der UAW nach Häufigkeitskategorie.....	77
Tabelle 3-20: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung (Risk-Management-Plan)	80
Tabelle 3-21: Zusätzlich geforderte Pharmakovigilanz Aktivitäten - laufende oder geplante Pharmakovigilanz-Studien.....	82

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Systematik der interstitiellen Lungenerkrankungen	13
Abbildung 3-2: Mögliche Verlaufsformen der IPF	15
Abbildung 3-3: Relative 5-Jahres-Überlebensraten verschiedener Krebsarten in Deutschland 2009-2010 im Vergleich zu IPF	18
Abbildung 3-4: Radiologisches (a) und histopathologisches (b) Muster einer UIP	20
Abbildung 3-5: Schematische Darstellung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der IPF	28
Abbildung 3-6: Prävalenz der IPF in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht.....	39
Abbildung 3-7: Inzidenz der IPF in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht.....	40
Abbildung 3-8: Flow-Chart zur Suche nach Primärpublikationen zur Prävalenz und Inzidenz der IPF in und außerhalb Europas	46

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AEC	Alveolarepithelzellen
ALAT	Asociación Latinoamericana del Tórax (Lateinamerikanische Fachgesellschaft für Erkrankungen des Brustkorbs)
ALKP	Alkalische Phosphatase
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
ApU	Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch
ATS	American Thoracic Society
AVP	Apothekenverkaufspreis
BI	Boehringer Ingelheim
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
CT	Computertomographie
CYP	Cytochrom-P
DDD	Defined Daily Dose (Definierte Tagesdosis)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DLco	Diffusing capacity of the lung for carbon monoxide (Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECM	Extracellular Matrix (Extrazelluläre Matrix)
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EMT	Epitheliale-mesenchymale Transition
EPAR	European Public Assessment Report
ERS	European Respiratory Society
EU	Europäische Union
FEV ₁	Forced Expiratory Volume in one Second (Forcierte expiratorische Einsekunden-Kapazität)
FVC	Forced Vital Capacity (forcierte Vitalkapazität)
γ-GT	Gamma-Glutamyl-Transferase

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GERD	Gastroesophageal Reflux Disease (Gastroösophagealer Reflux)
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GM-CSF	Granulocyte Macrophage Colony-stimulating Factor
HRCT	High-Resolution Computed Tomography (Hochauflösende Computer-Tomographie)
HRQoL	Health-related Quality of Life (Gesundheitsbezogene Lebensqualität)
ICD	International Classification of Diseases (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme)
IFA	Informationsstelle für Arzneispezialitäten
IIP	Idiopathische interstitielle Pneumonien
ILD	Interstitial Lung Disease (Interstitielle Lungenerkrankung)
IPF	Idiopathic Pulmonary Fibrosis (Idiopathische Lungenfibrose)
IU	International Unit (Internationale Einheit)
JRS	Japanese Respiratory Society
KI	Konfidenzintervall
MRHD	Maximal empfohlene Humandosis
NAC	N-Acetylcystein
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
Pck.	Packung
PDD	Prescribed Daily Dose (Mittlere Erhaltungsdosis gemäß Fachinformation)
PDGF	Platelet-derived Growth Factor
P-gp	P-Glykoprotein
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
QTc	Corrected QT (Frequenzkorrigierte QT-Zeit)
RMP	Risk Management Plan
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Summary of Product Characteristics (Fachinformation)
SOC	System Organ Class (Systemorganklassen)
TGF- β	Transforming Growth Factor Beta

Abkürzung	Bedeutung
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
UIP	Usual Interstitial Pneumonia
ULN	Upper Limit of Normal (Oberer Normgrenzwert)
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VEGFR	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor
WHO	World Health Organisation (Weltgesundheitsorganisation)
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie
6-MWT	6-Minute-Walking-Test (6-Minuten-Gehstreckentest)

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. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) für den Wirkstoff Nintedanib im das Anwendungsgebiet der idiopathischen Lungenfibrose (IPF) ist Placebo.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapien für Ofev[®] (Nintedanib) geht auf das Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) vom 13.08.2014 zurück (Beratungsanforderung 2014-B-048, Niederschrift vom 08.10.2014) (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014).

Aus dem Beratungsgespräch mit dem G-BA geht hervor, dass das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Basis der arzneimittelrechtlichen Zulassung und der sie begründenden Studien zu bewerten ist. Bis zu einer Umsatzgrenze von 50 Millionen Euro müssen keine Nachweise zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu einer vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt werden.

Dementsprechend erfolgt im vorliegenden Nutzendossier Ofev[®] (Nintedanib) die Darstellung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens und dessen therapeutischer Bedeutung mit Blick auf den Komparator aus den Zulassungsstudien: Placebo.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Grundlage dieses Abschnittes ist das Protokoll zum Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss vom 13.08.2014 (Beratungsanforderung 2014-B-048, Niederschrift vom 08.10.2014).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

- [1] Gemeinsamer Bundesausschuss 2014. Beratungsanforderung 2014-B-048, Niederschrift vom 08.10.2014.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Zusammenfassung des Abschnitts 3.2.1

Die idiopathische Lungenfibrose (IPF) ist eine chronische, progredient verlaufende, fibrosierende Lungenerkrankung unklarer Genese, die zu den interstitiellen Lungenerkrankungen (ILD) gezählt wird (Raghu et al., 2011, Neurohr and Behr, 2009).

Über die Pathophysiologie der IPF ist wenig bekannt. Nach aktuellem Stand der Forschung wird die IPF als klinische Manifestation einer gestörten Wundheilungsreaktion auf wiederholte oder andauernde Schädigungen des Alveolarepithels und Verlust von Typ-I-Pneumozyten in genetisch prädisponierten Personen angesehen (Behr, 2013, Behr et al., 2013, Prasse, 2013). Es wird vermutet, dass Regelmechanismen, die in gesundem Gewebe (z. B. durch Eliminierung aktivierter Myofibroblasten und Abbau der überschüssigen extrazellulären Matrix (ECM)) die Wundheilungsreaktion steuern, gestört sind (King et al., 2011).

Pathologisches Hauptcharakteristikum einer IPF ist eine Fibrosierung des Lungeninterstitiums, d. h. eine vermehrte Bildung des Stütz- oder Bindegewebes zwischen den Lungenbläschen (Alveolen). Als Folge einer solchen Fibrosierung kommt es zu einem Verlust an gesundem Lungengewebe. Diese pathologischen Vorgänge reduzieren die Dehnbarkeit der Lunge und begünstigen Störungen beim Gasaustausch, was schließlich mit fortschreitendem Funktionsverlust zu einer Schrumpfung der Lunge führt. Klinisch manifestiert sich eine IPF daher auch in einer zunehmend eintretenden Luftnot (Behr, 2013, Katzenstein and Myers, 1998).

Die IPF wird in der Literatur als die häufigste oder zweithäufigste Form innerhalb des Formenkreises der idiopathischen interstitiellen Pneumonien (IIP) beschrieben, mit einer breiten Spanne von 17 % bis 86 % der IIP-Patienten (Ley and Collard, 2013). Betroffen sind hauptsächlich Menschen ab dem 55. Lebensjahr, wobei das Durchschnittsalter bei Diagnosestellung ca. 66 Jahre beträgt (King et al., 2011). Aufgrund des genetischen Hintergrundes tritt die familiäre Form vorwiegend bei jüngeren Patienten auf. Sie ist weniger progredient als die sporadische Form (Hodgson et al., 2002, Marshall et al., 2000). Insgesamt erkranken Männer häufiger als Frauen, und die Mehrzahl der Patienten weist eine positive Raucheranamnese auf (Baumgartner et al., 1997, Hubbard et al., 1996). Die Prognose der IPF ist ungünstig, so beträgt das mediane Überleben nach Diagnosestellung zwei bis vier Jahre (Behr, 2013).

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

Beschreibung der Erkrankung

Nach der Konsensus-Klassifikation der American Thoracic Society/European Respiratory Society (ATS/ERS) aus dem Jahr 2000 werden interstitielle Lungenerkrankungen (ILD) in

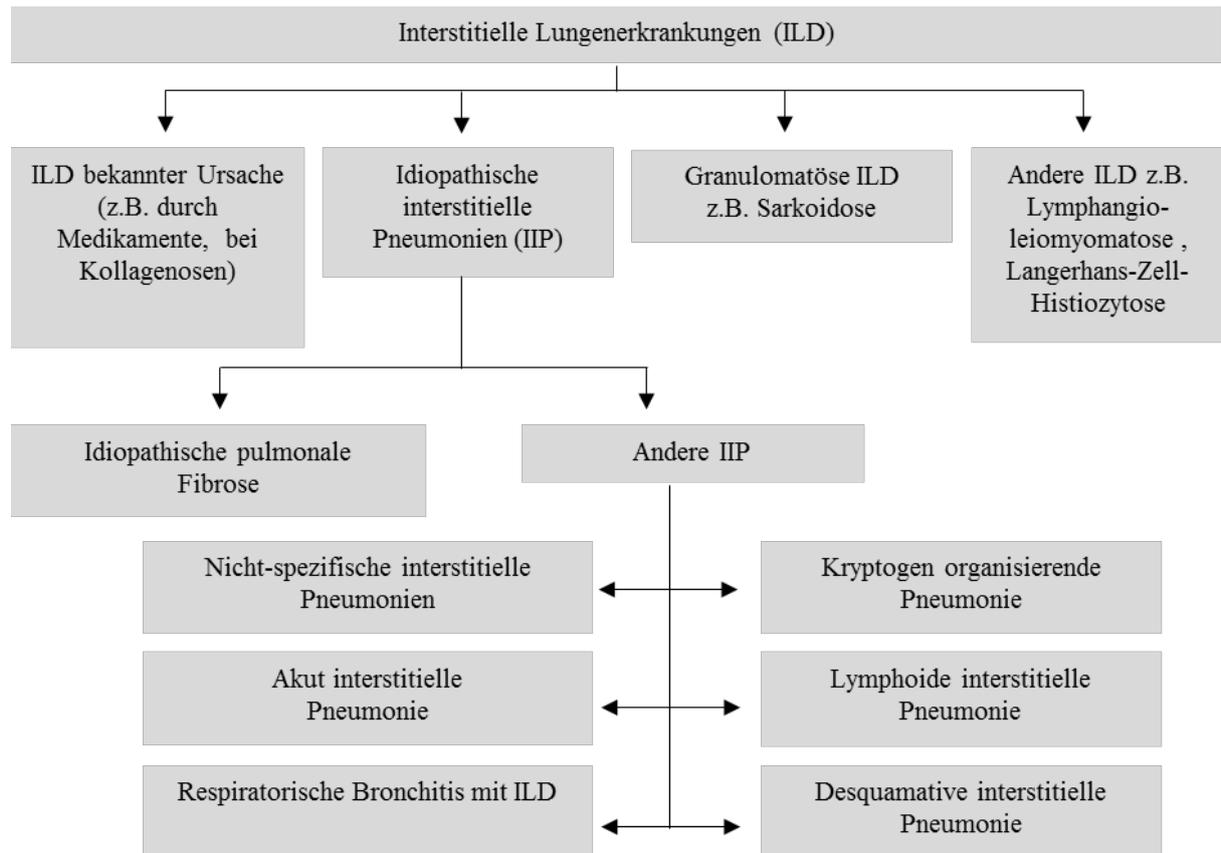
- ILDs bekannter Ursache,
- idiopathische interstitielle Pneumonien (IIP),
- granulomatöse ILDs und
- andere Formen

unterteilt (Travis et al., 2013).

IIP werden weitergehend differenziert in

- IPF,
- nicht-spezifische interstitielle Pneumonien,
- kryptogen organisierende Pneumonien,
- akut interstitielle Pneumonien,
- lymphoide interstitielle Pneumonien,
- respiratorische Bronchitiden mit ILD und
- desquamative interstitielle Pneumonien

(Abbildung 3-1).



Quelle: (Behr et al., 2013)

Abbildung 3-1: Systematik der interstitiellen Lungenerkrankungen

Symptomatik und Krankheitsverlauf

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

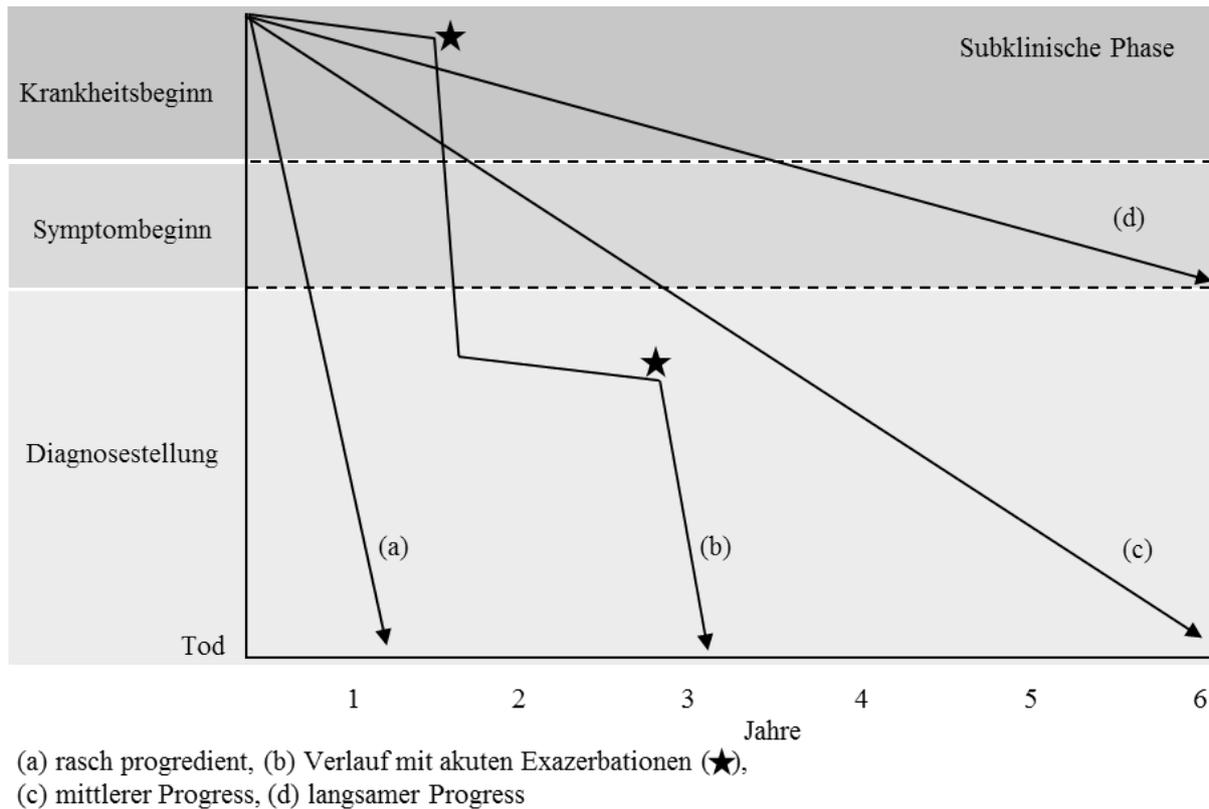
Im Zusammenhang mit der IPF werden viele Komorbiditäten beobachtet. So tritt u.a. die pulmonale Hypertonie mit einer Prävalenz von 10 % bis 40 % der interstitiellen Lungenerkrankungen auf (Behr and Ryu, 2008). Auch der gastroösophageale Reflux, Emphyseme und Lungenkrebs sind Komorbiditäten der IPF, die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

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

Das klinische Bild sowie der Verlauf der IPF sind heterogen und weisen eine hohe interindividuelle Variabilität auf. Nach Ley et al. 2011 werden folgende Verlaufsformen unterschieden (Abbildung 3-2):

- rasch progredient (a)
- Verlauf mit akuten Exazerbationen (b)
- mittlerer Progress (c)
- langsamer Progress (d)

Bei der Mehrzahl der Patienten kommt es zu einer langsamen, aber beständigen Verschlechterung ihres Zustandes („langsamer Progress“). Vereinzelt treten jedoch auch Krankheitsverläufe mit einer raschen Verschlechterung auf, die häufig mit akuten respiratorischen Dekompensationen, sogenannten akuten Exazerbationen, assoziiert sind (Ley et al., 2011).



Quelle: (Ley et al., 2011)

Abbildung 3-2: Mögliche Verlaufsformen der IPF

Akute Exazerbationen sind durch das Auftreten oder die Zunahme einer Dyspnoe über einen Zeitraum von vier Wochen charakterisiert. Schwere und Häufigkeit akuter Exazerbationen stellen ein wichtiges prognostisches Kriterium dar. Weitere Symptome sind eine Verschlimmerung des Hustens, Fieber und vermehrtes Sputum (Kim et al., 2006b, Parambil et al., 2005, Johannson and Collard, 2013). Histologisch manifestiert sich eine akute Exazerbation als neu auftretender akuter oder organisierender, diffuser Alveolarschaden oder seltener als organisierende Pneumonie in Zonen relativ gut erhaltenen Lungenparenchyms, distal von fibrotisch veränderten Regionen (Collard et al., 2007). Eine akute Exazerbation ist mit einer schlechten Prognose und häufigen Krankenhausaufenthalten assoziiert (Brown et al., 2015). In einer retrospektiven Studie lag das mediane Überleben von Patienten mit einer akuten Exazerbation bei 2,2 Monaten und die Letalität bei stationärer Behandlung bei 50 % (Song et al., 2011).

Risikofaktoren

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

Vor allem für Raucher mit mehr als zwanzig Packungsjahren (Anzahl täglich konsumierter Zigarettenpackungen multipliziert mit der Zahl der Raucherjahre) besteht ein 2,25-fach erhöhtes Risiko für das Auftreten einer IPF-Erkrankung (Baumgartner et al., 1997, Ekström et al., 2013). Des Weiteren wird ein möglicher Zusammenhang zwischen der Manifestation einer IPF und verschiedenen Umweltfaktoren wie der Kontakt mit Stäuben (z. B. Messing, Blei, Stahl, Kiefer, Pflanzen, Tierhaare) und Tätigkeiten in bestimmten Berufsfeldern wie Landwirtschaft, Tierhaltung, Friseur oder Steinmetz angenommen (Steele et al., 2005, Miyake et al., 2005).

Ein abnormer saurer gastroösophagealer Reflux und die damit verbundene Mikroaspiration scheinen die Erkrankungswahrscheinlichkeit zu erhöhen (Raghu et al., 2006, Tobin et al., 1998, Patti et al., 2005). Hierbei wird vermutet, dass diese Mikroaspirationen zu chronischen Atemwegsentzündungen verbunden mit anhaltenden Fibrosierungsreaktionen führen (Barnes et al., 2006, Linden et al., 2006).

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

Pathogenese

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

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

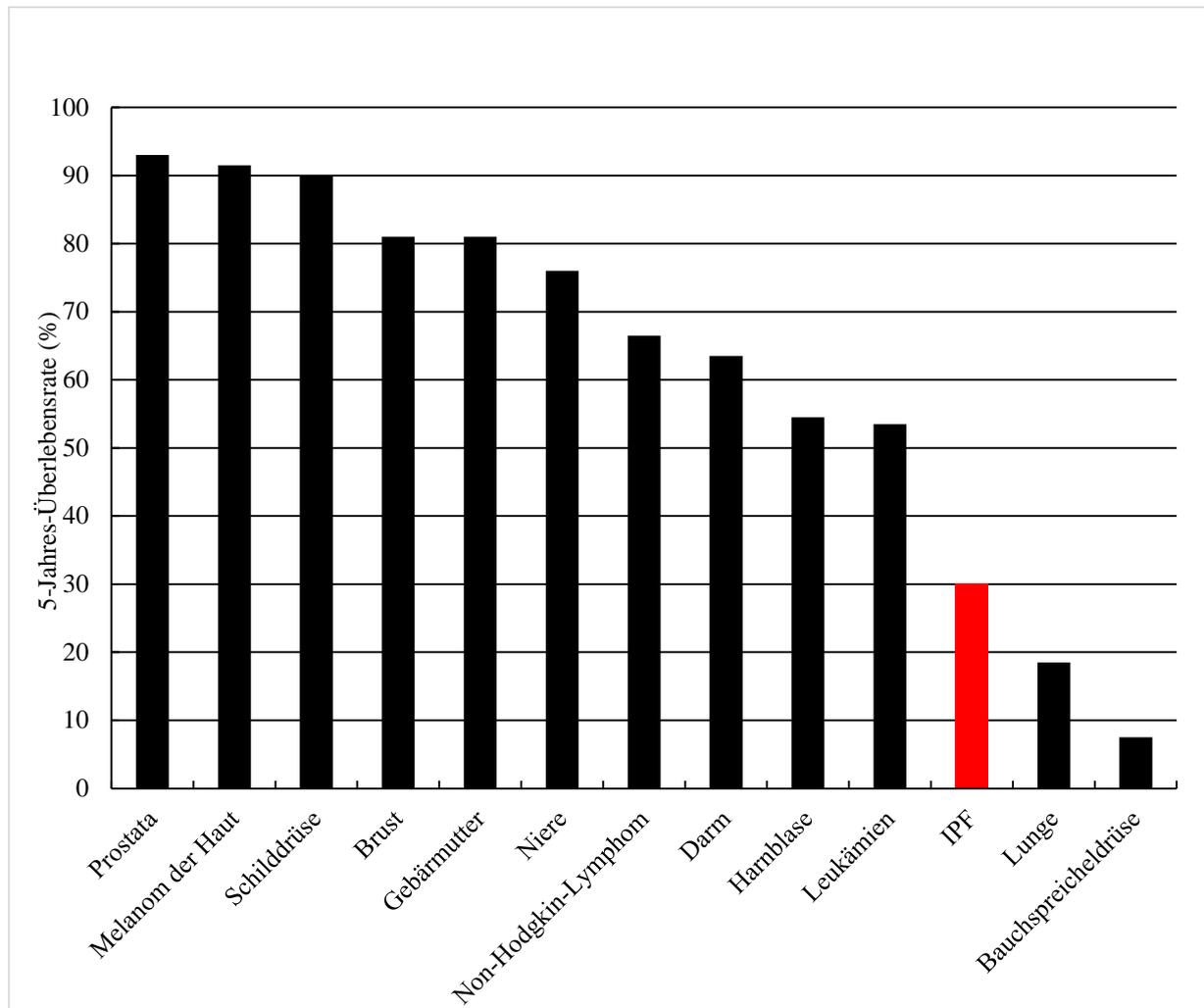
Rezidivierende Zellschäden können durch Faktoren wie Stress des Endoplasmatischen Retikulums, Überproduktion reaktiver Sauerstoffradikale, mechanische Belastung aber auch Infektionen oder Noxen (Rauchen, diverse Stäube) getriggert werden (Selman and Pardo, 2001, Korfei et al., 2008). Ein weiteres Merkmal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

Durch die Schädigung der Epithelzellen und die Sekretion zahlreicher Wachstumsfaktoren und Zytokine, darunter TGF- β , Platelet-Derived Growth Factor (PDGF) oder Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), kommt es u. a. zur epithelialen-mesenchymalen Transition (EMT) und zur Umgestaltung von epithelialeem Gewebe in Bindegewebe (Duffield et al., 2013, Friedman et al., 2013). Profibrotische Prozesse, die mit einer TGF- β -Aktivierung einhergehen, sind z. B. die Differenzierung von Fibroblasten zu Myofibroblasten (Scotton and Chambers, 2007). Die dabei entstehenden aktivierten Myofibroblasten sind kontraktile Zellen, die große Mengen Typ I- und Typ III-Kollagen und andere Bestandteile der ECM (z. B. Fibronectin, Hyaluronsäure, Proteoglycan) sezernieren. Das gebildete Kollagen reichert sich im Interstitium an und trägt maßgeblich zu den für IPF charakteristischen Strukturveränderungen der Lunge bei. Die Apoptose der Myofibroblasten, die ein essenzieller Schritt zur Beendigung der normalen Wundheilungsreaktion darstellt, findet vermutlich in den Fibroblastenherden einer IPF nicht statt (Kulasekaran et al., 2009).

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

Prognose

Die Prognose einer IPF-Erkrankung ist äußerst ungünstig. Die mediane Überlebenszeit ab Diagnosestellung beträgt zwei bis vier Jahre (Behr, 2013), wobei diese zwischen den verschiedenen Verlaufsformen variiert. Es wird von einer 5-Jahres-Überlebensrate von 20 % bis 40 % ausgegangen (Kim et al., 2006a, Bjoraker et al., 1998). Die Mortalitätsrate ist somit höher als bei vielen Krebserkrankungen (Douglas et al., 2000) (Abbildung 3-3).



Quelle: (Robert Koch-Institut, 2013)

Abbildung 3-3: Relative 5-Jahres-Überlebensraten verschiedener Krebsarten in Deutschland 2009-2010 im Vergleich zu IPF

Ein akuter Progress der Erkrankung, z. B. durch Exazerbationen, die mit einer Häufigkeit von 5 % bis 15 % pro Jahr auftreten, ist mit einer noch höheren Mortalitätsrate verbunden. Etwa die Hälfte der Patienten versterben innerhalb von drei Monaten nach einer akuten Exazerbation und 80 % bis 90 % innerhalb von zwölf Monaten (Behr, 2013, Collard et al., 2007).

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

Diagnose

Die Diagnose der IPF ist komplex, da diese im Rahmen der Differenzialdiagnose gegen Erkrankungen ähnlicher Symptomatik wie etwa Asthma, chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) oder kongestive Herzinsuffizienz abgegrenzt werden muss. Bei vielen Patienten sind die Symptome bereits über einen längeren Zeitraum vor Diagnosestellung manifest (Collard et al., 2003).

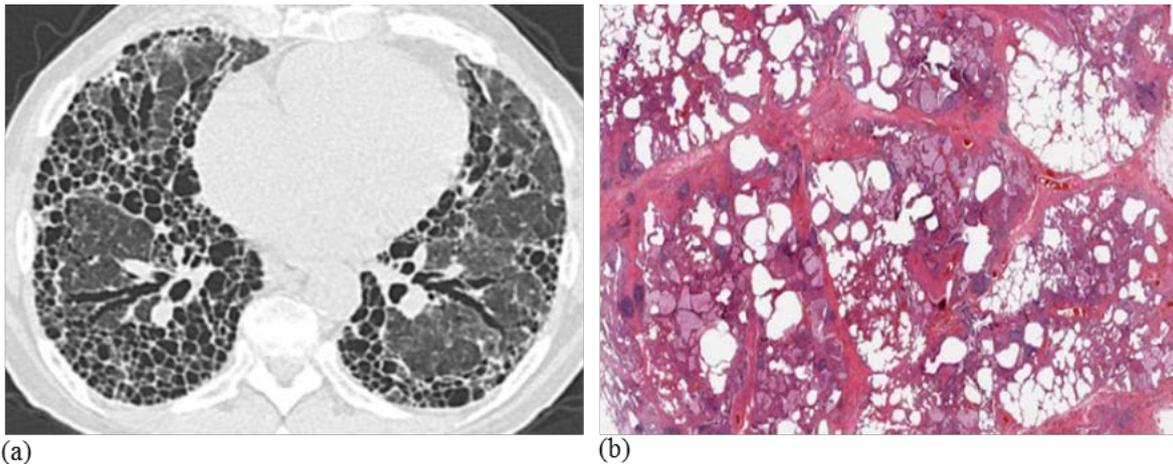
Aufgrund der Komplexität des Erscheinungsbildes der IPF sollte die Diagnosestellung durch ein multidisziplinäres Konsil von erfahrenen Pneumologen, Radiologen und Pathologen erfolgen. Die Diagnose sollte dabei anhand der aktuellen Leitlinien der ATS/ERS/Japanese Respiratory Society (JRS)/Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT) erfolgen (American Thoracic Society and European Respiratory Society, 2002, Behr et al., 2013).

Der deutschen S2K-Leitlinie folgend sollte bei jedem erwachsenen Patienten mit einer nicht anderweitig erklärbaren chronischen Belastungsdyspnoe das Vorliegen einer IPF-Erkrankung in Erwägung gezogen werden (Behr et al., 2013). Erkrankungen mit einer der IPF ähnlichen Symptomatik wie pulmonale Hypertonie, Lungenembolie, Lungenkarzinom oder koronare Herzerkrankung müssen differentialdiagnostisch ausgeschlossen werden. Dazu ist auch ein Ausschluss anderer Auslöser einer ILD wie z. B. häusliche oder berufliche Umweltbelastung wie exogen-allergische Alveolitis, Pneumokoniosen, Kollagenosen oder Arzneimitteltoxizität erforderlich. Üblicherweise erfolgt die Differenzialdiagnose bronchoskopisch mit bronchoalveolärer Lavage und einer nachfolgenden Beurteilung des alveolären Zellverteilungsmusters (Ohshimo et al., 2009).

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

IPF-Patienten zeigen lungenfunktionell restriktive Ventilationsstörungen, in Verbindung mit einem erhöhten Quotienten aus forcierter Einsekunden-Kapazität (FEV_1) und FVC. Bereits in frühen Stadien der Erkrankung kann eine verminderte Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität (DLco) auftreten (Raghu et al., 2011, Ley et al., 2011). Des Weiteren kann auch ein 6-Minuten-Gehstreckentest (6-MWT) zur prognostischen Einschätzung und als Verlaufparameter herangezogen werden. Ein Vorteil der Bestimmung der FVC gegenüber dem 6-MWT ist die genauere Messbarkeit durch ein standardisiertes und gut vergleichbares Verfahren.

Die IPF ist auf die Lungen beschränkt, wo sie sich als Muster einer Usual Interstitial Pneumonia (UIP) manifestiert und sowohl radiologisch als auch histopathologisch nachweisbar ist (Abbildung 3-4).



Quelle: (Behr, 2013)

Abbildung 3-4: Radiologisches (a) und histopathologisches (b) Muster einer UIP

Der Goldstandard für eine gesicherte Diagnose der IPF ist die Beurteilung des radiologischen UIP-Musters in der HRCT. Die Lokalisation der UIP ist vorwiegend basal und peripher, kann aber auch subpleural entlang der Lappenspalten und der mediastinalen Pleura verlaufen (Abbildung 3-4 a). Dabei zeigen sich subpleural und basal retikuläre Verdichtungen im Verbund mit Traktionsbronchiektasien und den sogenannten Honigwabenstrukturen. Diese typischen Kompartimente haben einen Durchmesser von 3 bis 10 mm und können sich bis auf 2,5 cm vergrößern. Milchglasartige Dichteanhebungen (Milchglasverschattungen) treten gehäuft auf, sind aber meist wenig ausgedehnt. In einigen Fällen treten auch leicht vergrößerte mediastinale Lymphknoten auf (Kreuter et al., 2013, Raghu et al., 2011).

Laut internationaler Leitlinie ist ein weiteres diagnostisches Kriterium die Lungenbiopsie, die aber aufgrund der Invasivität und der damit verbundenen Gefahr auftretender akuter Exazerbationen nur dann herangezogen werden sollte, wenn die HRCT keine eindeutige Diagnosestellung ermöglicht. In der histopathologischen Untersuchung hat das UIP-Muster bei geringer Vergrößerung ein heterogenes Erscheinungsbild. Fibrotische Areale mit narbigen und honigwabenförmigen Veränderungen wechseln sich hier mit wenig oder unveränderten Bereichen ab (Abbildung 3-4 b).

Klassifikation

Allgemein akzeptierte Richtlinien zur Klassifikation der IPF nach Schweregraden existieren derzeit nicht. Zwar werden in der Literatur Begriffe wie „leicht“, „mäßig“, „hochgradig“, „früh“ und „fortgeschritten“ häufig verwendet, jedoch existiert hierfür bislang keine einheitliche Definition (Behr, 2013). Zurzeit werden die Bestimmung der FVC und der im Verlauf der Erkrankung auftretende Abfall der FVC als ein Marker für den Krankheitsprogress und als primäres Kriterium für eine Klassifizierung der Patienten verwendet. Von einer schwereren IPF wird bei einer FVC von höchstens 55 % vom Sollwert gesprochen. Eine IPF ist mittelschwer, wenn die FVC zwischen 55 % bis 69 % beträgt. Bei einer FVC > 70 % wird von einer leichten IPF ausgegangen (Nathan et al., 2011).

Verlaufskontrolle

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

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

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

Charakterisierung der Zielpopulation

Die Zielpopulation von Nintedanib (Ofev[®]) beinhaltet erwachsene Patienten mit einer IPF-Diagnose jeden Schweregrads gemäß der ATS/ERS-Klassifikationskriterien. Ausgenommen sind Patienten, die eine Unverträglichkeit gegenüber Nintedanib, Erdnuss, Soja oder irgendeinen anderen Inhaltsstoff des Arzneimittels haben sowie schwangere Patientinnen.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Zusammenfassung des Abschnitts 3.2.2

Die IPF ist eine progrediente, unheilbare Erkrankung, die bei der Mehrheit der Erkrankten innerhalb weniger Jahre zum Tod führen kann (Douglas et al., 2000, Kim et al., 2006b, Bjoraker et al., 1998). Zurzeit sind die therapeutischen Optionen sehr eingeschränkt (Behr, 2013). Der Pathomechanismus der IPF ist noch nicht vollständig geklärt, wobei sich die ursprünglich angenommene rein inflammatorische Pathogenese als nicht haltbar und darauf aufbauende Therapieansätze als nicht wirksam oder schädigend erwiesen. So sind zahlreiche Therapieansätze, die in der Vergangenheit einen breiten Raum bei der Behandlung eingenommen haben, in aktuellen Behandlungsleitlinien mit einer Negativempfehlung versehen (Behr, 2013). Auch existiert mit Pirfenidon nur ein einziges weiteres Arzneimittel, das für die Therapie der IPF Label-konform durch die European Medicines Agency (EMA) zugelassen ist. Nicht-pharmakologische Behandlungsoptionen wie z. B. Langzeit-Sauerstofftherapie wirken primär palliativ. Ergänzend sollte eine pulmonale Rehabilitation erfolgen, um die physiologischen Ressourcen auszuschöpfen. Die Lungentransplantation, als einzige Chance auf ein langfristiges Überleben, ist aufgrund der eingeschränkten Verfügbarkeit von Spenderorganen sowie der Tatsache, dass eine Lungentransplantation nur bei entsprechend geeigneten Patienten durchführbar ist, von eingeschränkter Bedeutung (Behr et al., 2013).

Zusammenfassend besteht vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung und der hohen Mortalitätsraten bei gleichzeitig sehr eingeschränkt zur Verfügung stehenden Therapien ein hoher Bedarf an neuen Therapieoptionen für die Behandlung IPF-erkrankter Patienten.

Mit Nintedanib (Ofev[®]) steht ein neuartiges Arzneimittel zur Verfügung, welches über eine Inhibition von Tyrosinkinase Einfluss auf die IPF-spezifischen Fibrosierungsreaktionen nimmt. Nintedanib (Ofev[®]) ermöglicht eine Verlangsamung des Fortschreitens der Erkrankung. So ist unter einer Behandlung mit Nintedanib (Ofev[®]) sowohl der Verlust der FVC als auch die Rate adjudizierter akuter Exazerbationen vermindert. Beides hat Einfluss auf die krankheitsbedingte Morbidität und Mortalität. Die Verbesserung der genannten IPF-Symptomatik spiegelt sich zudem in der Verbesserung sowohl der krankheitsspezifischen als auch der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL) wider. Da Nintedanib (Ofev[®]) zudem ein gutes Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil aufweist, leistet dieser Wirkstoff einen bedeutsamen Beitrag zur Deckung des ungedeckten therapeutischen Bedarfs bei der Behandlung der IPF.

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

Therapie der IPF

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

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

Aktuell sollten Patienten mit diagnostisch gesicherter IPF nach folgenden Grundsätzen behandelt werden:

Sofern möglich, sollte eine frühzeitige Evaluierung und Listung für eine Lungentransplantation von IPF-Patienten mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko erfolgen. Alle IPF-Patienten sollten zudem nach Empfehlungen der deutschen Leitlinie über die Möglichkeit der Teilnahme an klinischen Studien aufgeklärt und gegebenenfalls in solche eingeschlossen werden (Behr et al., 2013).

Wie begrenzt die derzeit verfügbaren medikamentösen Behandlungsoptionen sind zeigt, dass als einziges weiteres Arzneimittel Pirfenidon (Esbriet[®]) für die Behandlung der IPF durch die EMA zugelassen ist. Aufgrund der zum Zeitpunkt der Leitlinienerstellung eingeschränkten Evidenzbasis wird für Pirfenidon nur eine schwach positive Empfehlung ausgesprochen. Im Nutzenbewertungsverfahren zu Pirfenidon wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss für

Patienten mit leichter bis mittelschwerer IPF ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen bestimmt (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2012). Patienten mit schweren Krankheitsstadien sind gemäß Zulassung von der Therapie mit Pirfenidon ausgeschlossen. Pirfenidon weist in vitro und in vivo antifibrotische, antientzündliche und antioxidative Effekte auf. Dennoch ist der Wirkmechanismus weitgehend unbekannt. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass Pirfenidon die Akkumulation von Entzündungszellen im betroffenen Gewebe als Reaktion auf potenziell krankheitsauslösende Reize reduziert (InterMune Deutschland GmbH, 2014).

Daneben kommen weitere pharmakologisch-experimentelle Therapieoptionen zur Anwendung, für die in der deutschen Leitlinie ausschließlich negative Empfehlungen ausgesprochen werden (Tabelle 3-1).

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

Therapie	Empfehlung	Evidenz
Pharmakologische Therapien		
Antikoagulanzen	schwach negativ	sehr gering
Bosentan	stark negativ	moderat
Ciclosporin	stark negativ	sehr gering
Colchicin	stark negativ	sehr gering
Etanercept	stark negativ	moderat
Imatinib	schwach negativ	moderat
Interferon- γ -1b	stark negativ	hoch
Kortikosteroide (Monotherapie)	stark negativ	sehr gering
Kortikosteroide und Immunsuppressivum (z. B. Azathioprin, Cyclophosphamid)	stark negativ	sehr gering
Kortikosteroide, Azathioprin und N-Acetylcystein	schwach negativ	gering
N-Acetylcystein (Monotherapie)	schwach negativ	gering
Pirfenidon	schwach positiv	moderat
Nicht-pharmakologische Therapien		
mechanische Beatmung nach respiratorischem Versagen	schwach negativ	gering
Langzeit-Sauerstofftherapie	stark positiv	sehr gering
Lungentransplantation	stark positiv	gering
pulmonale Rehabilitation	schwach positiv	gering
Quelle: (Behr et al., 2013)		

Mit Nintedanib (Ofev[®]) steht nun die zweite in Deutschland zugelassene Therapieoption für IPF-Patienten zur Verfügung. Nintedanib (BIBF 1120) ist ein oral anwendbarer, niedermolekularer Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) aus der anatomisch-therapeutisch-chemischen (ATC)-Klasse der Proteinkinase-Inhibitoren (Modul 2, Abschnitt 2.1.2). Ergebnisse aus in vitro und in vivo Studien haben gezeigt, dass eine Hemmung des Tyrosinkinase-Signalweges die Progression der Erkrankung verlangsamt. Die Wirkmechanismen von Pirfenidon und Nintedanib unterscheiden sich voneinander (European Medicines Agency, 2014).

Zusätzlich werden nicht-pharmakologische Interventionen wie die Sauerstoff-Therapie oder die pulmonale Rehabilitation empfohlen (Tabelle 3-1). Es konnte zwar anhand einer multivariaten Analyse kein Überlebensvorteil von Sauerstoff-therapierten Patienten gezeigt werden, dennoch kam es zu einer patientenrelevanten Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei Patienten mit Ruhe-Hypoxämie (Morrison and Stovall, 1992).

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

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

Von zentraler Bedeutung bei der Therapie ist die Behandlung akuter Exazerbationen, für die auch Kortikosteroide eingesetzt werden.

Die Lungentransplantation ist die einzige kurative Option auf ein langfristiges Überleben. Durch die Limitierung der Organtransplantate und die strengen Kriterien (z. B. Altersbegrenzung, Allgemeinzustand mit gutem Potenzial zur Genesung) sowohl für die Aufnahme auf die Warteliste für eine Transplantation als auch für deren Durchführung kommt diese Behandlungsoption jedoch nur für einen sehr kleinen Teil der Patienten in Betracht.

Therapeutischer Bedarf

Die IPF ist eine progrediente, unheilbare Erkrankung, die bei der Mehrheit der Erkrankten innerhalb weniger Jahre zum Tod führen kann (Douglas et al., 2000, Kim et al., 2006b, Bjoraker et al., 1998). Zurzeit sind die therapeutischen Optionen sehr eingeschränkt (Behr, 2013).

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

Ofev[®] (Nintedanib) wurde am 15.01.2015 im Rahmen eines „accelerated assessments“ als erstes Arzneimittel zur Behandlung aller Krankheitsstadien der IPF durch die Europäische Kommission zugelassen (European Commission (EC), 2015). Die US-amerikanische Gesundheitsbehörde FDA hatte Nintedanib bereits den Status eines Therapiedurchbruchs (Breakthrough Therapy Designation) erteilt und ebenfalls in einem beschleunigten Verfahren am 15. Oktober 2014 in den USA zugelassen (U. S. Food and Drug Administration, 2014). Der therapeutische Bedarf wird letztlich auch durch die orphan designation in der Behandlung der IPF bestätigt, die ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nur dann erhalten kann, wenn bisher keine zufriedenstellende Behandlung in dieser Indikation besteht und das Arzneimittel von erheblichem Nutzen für die Betroffenen sein wird.

Mortalität

Trotz Verfügbarkeit von Pirfenidon besteht weiterhin ein hoher Bedarf an pharmakologischen und nicht-pharmakologischen Interventionen, die geeignet sind einen Beitrag zur Senkung der hohen Morbidität und Mortalität der IPF leisten zu können. Nintedanib bietet 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. Eine Korrelation zwischen dem Ausmaß der jährlichen Abnahme der FVC und einer erhöhten Sterblichkeit konnte u. a. durch du Bois et al. 2011 und durch Zappala et al. 2010 belegt werden. So geht ein Abfall der FVC um mindestens 10 Prozentpunkte vom Sollwert innerhalb von sechs Monaten mit einem vier- bis achtfach erhöhten Risiko einher innerhalb der folgenden zwölf Monate zu versterben (Zappala et al., 2010, du Bois et al., 2011). Nintedanib wirkt diesem Abfall der FVC entgegen und kann somit einen wichtigen therapeutischen Beitrag zur Deckung des Bedarfs hinsichtlich der Mortalität leisten (Modul 4, Abschnitt 4.5.4).

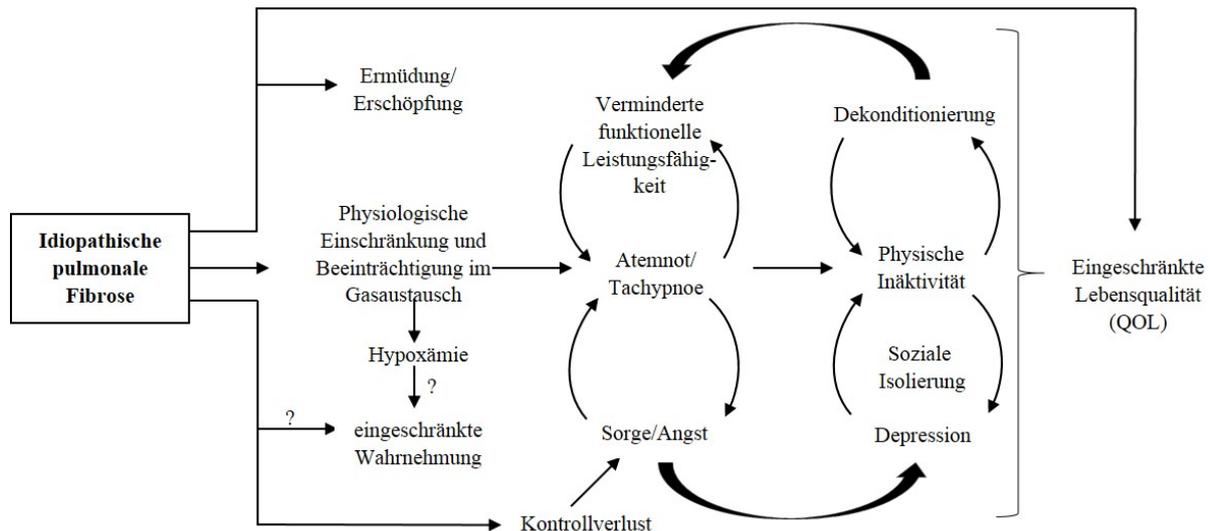
Morbidität

IPF ist eine Erkrankung mit einer hohen Krankheitslast, die sowohl auf die krankheitstypische Symptomatik, insbesondere auf Exazerbationen und Dyspnoe, als auch auf Begleiterkrankungen zurückgeführt werden kann. Diese haben einen maßgeblichen Einfluss auf die Progredienz der Erkrankung und gehen mit einer sukzessiven Verschlechterung der körperlichen Verfassung Betroffener einher. Akute Exazerbationen führen zu einer weiteren Verschlechterung des ohnehin schon eingeschränkten Gesundheitszustands und sind mit einer hohen Sterblichkeit assoziiert (Song et al., 2011). Es besteht somit ein therapeutischer Bedarf in der Vermeidung bzw. Verzögerung des Auftretens akuter Exazerbationen.

Nintedanib trägt zu einer Deckung des therapeutischen Bedarfs bei, da die statistisch signifikante und therapeutisch relevante Verminderung der Rate der Exazerbationen einen bedeutsamen Beitrag zur Verminderung der Morbidität leistet (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3.2.1) (Song et al., 2011, Richeldi et al., 2014).

Lebensqualität

IPF führt zu erheblichen Einschränkungen in der Lebensqualität betroffener Patienten. Symptome der IPF wie z. B. Belastungsdyspnoe, Husten sowie verminderte Leistungsfähigkeit beeinträchtigen die gesundheitsbezogene Lebensqualität und sind mit Einschränkungen der körperlichen Funktionsfähigkeit assoziiert (Abbildung 3-5). Erschöpfung, schlafassoziierte Atemstörungen sowie eine eingeschränkte Mobilität können darüber hinaus die Teilhabe am gesellschaftlichen und sozialen Leben beeinträchtigen. Mit Fortschreiten der Erkrankung nehmen diese Einschränkungen zu und führen häufig zum Verlust der Unabhängigkeit und Selbstständigkeit bis hin zur sozialen Isolation z. B. durch vollständigen Verzicht auf Alltags- und Freizeitaktivitäten sowie ggf. Aufgabe des Berufslebens (Belkin and Swigris, 2013). Diese Einschränkungen begünstigen die Entwicklung von Depressionen und Angstzuständen, die bei IPF-Patienten ausgeprägt häufiger als in der Normalbevölkerung auftreten (Akhtar et al., 2013).



Quelle: (Belkin and Swigris, 2013)

Abbildung 3-5: Schematische Darstellung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der IPF

Die Anwendung von Nintedanib geht im Placebo-Vergleich, der eine Begleitmedikation einschloss, mit einer signifikanten und therapeutisch relevanten Verbesserung der krankheitsspezifischen Lebensqualität, gemessen mittels SGRQ-I, einher (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3.3.1). Subgruppenanalysen zeigten zudem für Patienten mit einer $FVC \leq 70\%$ Verbesserungen der krankheitsspezifischen Lebensqualität, gemessen mittels SGRQ. Die Verbesserung der Lebensqualität, die anhand des PGI-C und des EQ-5D gemessen wurde, erweist sich als konsistent mit den Ergebnissen des SGRQ-I sowie des SGRQ (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3.5.3).

Verträglichkeit

Die therapeutischen Behandlungsoptionen für IPF-Patienten mit Arzneimitteln mit nachgewiesener Wirksamkeit sind sehr begrenzt. Neben Nintedanib steht Pirfenidon als zurzeit einziges zugelassenes Arzneimittel für die Behandlung von Patienten mit leichter bis mittelschwerer IPF zur Verfügung. Weitere pharmakologische Therapien stehen nur mit negativen Empfehlungen und schwacher Evidenz zur Verfügung (Behr et al., 2013) und haben darüber hinaus keine Label-konforme Zulassung für die Indikation IPF. Demzufolge besteht weiterhin ein hoher therapeutischer Bedarf an wirksamen und zugleich gut verträglichen IPF-Therapien.

Vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung und der zum Teil lebensbedrohlichen Umstände der Patienten zeigt Nintedanib ein gutes Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil mit handhabbaren Nebenwirkungen (z. B. Diarrhoe). Dieses geht einher mit konsistenten Effektivitätsergebnissen in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Lebensqualität (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 Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Epidemiologische Literatur der IPF steht nur in einem sehr begrenzten Umfang zur Verfügung. Dies ist zunächst darauf zurückzuführen, dass es sich bei der IPF um eine seltene Erkrankung handelt. Erschwerend kommen die Komplexität bei der Diagnosestellung der IPF und die häufig geänderte Definition hinzu, wobei letztere den Vergleich im Zeitverlauf erschwert. Die aktuell gültigen Diagnosekriterien gehen auf eine Publikation von Katzenstein und Myers aus dem Jahr 1998 zurück (Katzenstein and Myers, 1998) und wurden im Jahr 2000 erstmalig in Form von international konsentierten Diagnosekriterien der ATS/ERS veröffentlicht (American Thoracic Society and European Respiratory Society, 2000). Dementsprechend wurde die IPF als eigenständige Kodierung erstmalig in der „Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme“ (International Classification of Diseases, ICD) Revision 10 berücksichtigt (Wissenschaftliches Institut der AOK, 2015).

Zur Identifikation relevanter Quellen zur Epidemiologie der Zielerkrankung wurde am 15.12.2014 eine orientierende Literaturrecherche in Pubmed durchgeführt (Abschnitt 3.2.6).

Die Suche ergab keine relevanten Treffer für Deutschland.

Daher wurde in vier Schritten Literatur zur Prävalenz und Inzidenz der IPF aus anderen Ländern gesucht und diese auf Basis der Titel und Abstracts auf Relevanz für die Fragestellung dieses Dossiers geprüft und selektiert (Abschnitt 3.2.6). Publikationen, die nach Titel- und Abstract-Screening nicht ausgeschlossen wurden, wurden einer Volltextsichtung unterzogen. Es wurden insgesamt 31 Volltexte gesichtet (Tabelle 3-2) und gemäß der folgenden Kriterien selektiert:

Einschlusskriterien

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

Aufgrund der schlechten Datenlage wurde Literatur unabhängig vom Länderkontext recherchiert. Bei der Interpretation und Ableitung der Zielpopulation wurden die Ergebnisse aus nicht-europäischen Ländern europäischen Daten als Plausibilitätskontrolle gegenübergestellt. Identifizierte Reviews wurden auf relevante Referenzen überprüft und die dabei identifizierten Publikationen ergänzend im Volltext gesichtet, sofern sie nicht bereits direkt durch die Suche gefunden wurden.

Tabelle 3-2: Einschluss der Quellen für Prävalenz und Inzidenz der IPF (Volltextsichtung)

Quelle	Land (Zeitraum Datenerhebung)	Ausschlussgrund	Anmerkung
Review			
Akgün et al. 2012 (Akgün et al., 2012)	keine Angabe	keine neuen Primärquellen referenziert	-
Borchers et al.2011 (Borchers et al., 2011)	keine Angabe	-	relevante Publikationen wurden im Volltext gesichtet.
Kaunisto et al. 2013 (Kaunisto et al., 2013)	Amerika, Australien, Europa, Asien (01/2001-09/2012)	-	relevante Publikationen wurden im Volltext gesichtet
Ley und Collard 2013 (Ley and Collard, 2013)	keine Angabe	-	relevante Publikationen wurden im Volltext gesichtet.
Meltzer und Noble 2008 (Meltzer and Noble, 2008)	keine Angabe	-	relevante Publikationen wurden im Volltext gesichtet.
Myllärniemi 2014 (Myllärniemi, 2014)	USA (keine Angabe)	-	relevante Publikationen wurden im Volltext gesichtet.
Nalysnyk et al. 2012 (Nalysnyk et al., 2012)	weltweit (01/1990-08/2011)	-	relevante Publikationen wurden im Volltext gesichtet.
Olson und Swigris 2012 (Olson and Swigris, 2012)	keine Angabe	keine neuen Primärquellen referenziert	-
Zeki et al. 2010 (Zeki et al., 2010)	keine Angabe	keine neuen Primärquellen referenziert	-

Quelle	Land (Zeitraum Datenerhebung)	Ausschlussgrund	Anmerkung
eingeschlossene Publikationen			
Fernandez et al. 2012 (Fernandez et al., 2012)	Neufundland und Labrador, Kanada (01/2006-07/2011)	-	Daten zu Prävalenz
Fernández Pérez et al. 2010 (Fernandez Perez et al., 2010)	Olmstead County Minnesota, USA (1997-2005)	-	Daten zu Prävalenz und Inzidenz sowie deren Alters- und Geschlechtsabhängigkeit
Hodgson et al. 2002 (Hodgson et al., 2002)	Finnland (1997-1998)	-	Daten zu Prävalenz und zur Entwicklung der Erkrankungshäufigkeit
Karakatsani et al. 2009 (Karakatsani et al., 2009)	Griechenland (2004)	-	Daten zu Prävalenz und Inzidenz
Kornum et al. 2008 (Kornum et al., 2008)	Dänemark (2001-2005)	-	Daten zu Inzidenz
Natsuizaka_2014 (Natsuizaka et al., 2014)	Japan (2003-2007)	-	Daten zu Prävalenz und Inzidenz
Ohno et al. 2008 (Ohno et al., 2008)	Japan (2005)	-	Daten zu Prävalenz der IIP und Anteil der IPF an IIP
Raghu et al. 2006 (Raghu et al., 2006)	USA (1996-2000)	-	Daten zu Prävalenz und Inzidenz sowie deren Alters- und Geschlechtsabhängigkeit
Xauber et al. 2004 (Xaubet et al., 2004)	Spanien (2000-2001)	-	Daten zur Inzidenz
ausgeschlossene Publikationen			
Barber und Fishwick 2012 (Barber and Fishwick, 2012)	Kommentar zu Navaratnam 2011	keine relevanten Angaben zur Prävalenz und Inzidenz	-
Coultas et al.1994 (Coultas et al., 1994)	USA (1988-1990)	kein Bezug auf ATS/ERS-Diagnosekriterien	-
Gribbin et al. 2006 (Gribbin et al., 2006)	UK (1991-2003)	kein Bezug auf ATS/ERS-Diagnosekriterien	-
Kolek 1994 (Kolek, 1994)	Tschechische Republik (1981-1990)	kein Bezug auf ATS/ERS-Diagnosekriterien	-
Lai et al. 2012 (Lai et al., 2012)	Taiwan	kein Bezug auf ATS/ERS-Diagnosekriterien	-
Navaratnam et al. 2011 (Navaratnam et al., 2011)	UK (2000-2009)	kein direkter Bezug auf ATS/ERS-Kriterien.	Autoren räumen ein, dass auch andere ILD-Typen eingeschlossen sein könnten.

Quelle	Land (Zeitraum Datenerhebung)	Ausschlussgrund	Anmerkung
Olson et al. 2007 (Olson et al., 2007)	USA (1992-2003)	kein Bezug auf ATS/ERS-Diagnosekriterien	-
Raghu et al. 2014 (Raghu et al., 2014)	USA (2001-2011)	keine Dossier-relevanten Angaben zur Prävalenz und Inzidenz	-
Sadraei et al. 2013 (Sadraei et al., 2013)	Iran (1988-2008)	Einhaltung der ATS/ERS-Diagnosekriterien für den Einschluss der Studienteilnehmer unklar	-
Swigris et al. 2012 (Swigris et al., 2012)	USA (1989-2007)	keine relevanten Angaben zur Prävalenz und Inzidenz	nur Daten zu Mortalität abhängig von der Ethnizität
Thomeer et al. 2001 (Thomeer et al., 2001)	Belgien (1992-1996)	kein Bezug auf ATS/ERS-Diagnosekriterien	-
Tinelli et al. 2005 (Tinelli et al., 2005)	Italien (Ende 2000-18.01.2005)	Großteil der Patienten nicht nach ATS/ERS-Kriterien diagnostiziert	-
von Plessen et al. (von Plessen et al., 2003)	Norwegen (1984-1998)	kein Bezug auf ATS/ERS-Diagnosekriterien	-
a: Die in der Publikation durchgeführte Suche wurde von Boehringer bis Dezember 2014 aktualisiert			

Es wurden neun Publikationen eingeschlossen, von denen vier Publikationen Angaben für Europa und fünf Publikationen Angaben für nicht-europäische Länder beinhalten. Zwei der vier Publikationen für Europa liefern Daten zur Prävalenz und drei Publikationen zur Inzidenz der IPF. Zur Prävalenz der IPF in nicht-europäischen Ländern waren in allen fünf Publikationen und zur Inzidenz in drei der fünf identifizierten Publikationen Daten enthalten (Tabelle 3-3). Diese werden im Folgenden näher beschrieben und bewertet.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Die Erhebung zeigte eine Prävalenz der IPF von 3,4 pro 100.000 Einwohner und eine Inzidenz von 0,9 pro 100.000 Einwohner.

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

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

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

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

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

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

Natsuizaka et al. 2014 (Kornum et al., 2008)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Computertomographie (CT) des Thorax zum oder vor dem Datum der IPF-Erstdiagnose dokumentiert war.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Prävalenz und Inzidenz für Deutschland

Aus den eingeschlossenen Publikationen resultiert eine Prävalenzspanne von 3,38 bis 18 pro 100.000 Einwohner in Europa und 2,95 bis 27,9 pro 100.000 Einwohner in nicht-europäischen Ländern. Die Inzidenz betrug 0,93 bis 2,93 pro 100.000 Einwohner in Europa und 6,8 bis 8,8 pro 100.000 Einwohner in den nicht-europäischen Ländern (Tabelle 3-3).

Tabelle 3-3: Zusammenfassung Prävalenz und Inzidenz der IPF

Quelle	Land (Zeitraum Datenerhebung)	Prävalenz (pro 100.000 Einwohner)	Inzidenz (pro 100.000 Einwohner)
Europa			
Hodgson et al. 2002 (Hodgson et al., 2002)	Finnland (1997-1998)	16-18	k. A.
Karakatsani et al. 2009 (Karakatsani et al., 2009)	Griechenland (2004)	3,38	0,93
Kornum et al. 2008 (Kornum et al., 2008)	Dänemark (2001-2005)	k. A.	2,91
Xaubet et al. 2004 (Xaubet et al., 2004)	Spanien (2000-2001)	k. A.	2,93
resultierende Spanne	Europa	3,38-18	0,93-2,93
nicht-europäische Länder			
Fernandez et al. 2012 (Fernandez et al., 2012)	Neufundland und Labrador, Kanada (01/2006-07/2011)	13,22	k. A.
Fernández Pérez et al. 2010 (Fernandez Perez et al., 2010)	Olmstead County Minnesota, USA (1997-2005)	27,9	8,8
Natsuizaka_2014 (Natsuizaka et al., 2014)	Japan (2003-2007)	10,0	2,23
Ohno et al. 2008 (Ohno et al., 2008)	Japan (2005)	2,95 ^a	k. A.
Raghu et al. 2006 (Raghu et al., 2006)	USA (1996-2000)	14,0	6,8
resultierende Spanne	nicht-europäische Länder	2,95-27,9	2,23-8,8

a: Berechnet aus Prävalenz der IIP (3,44/100.000) multipliziert mit dem Anteil IPF- an IIP-Patienten (85,7 %)

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

Sowohl die Prävalenz als auch die Inzidenz der IPF in Europa liegen im unteren Bereich der weltweit berichteten Spannen. Aufgrund der sehr schlechten Datenlage kann nicht beurteilt werden, ob dies einen tatsächlichen Unterschied der Erkrankungshäufigkeit widerspiegelt oder als zufälliger oder methodenimmanenter Unterschied zu werten ist.

Aus diesen Gründen wird im Folgenden zur Abschätzung der erwarteten Patientenzahlen für Deutschland als Basisszenario mit dem Mittelwert der für Europa berichteten Spannen gerechnet. Als Unsicherheitsbereich wird die sich aus allen eingeschlossenen Studien ergebende Spanne angegeben.

Es ergibt sich somit eine Prävalenz von 10,7 pro 100.000 Einwohner $(3,38 + 18)/2$ mit einem Unsicherheitsbereich von 2,95 bis 27,9 pro 100.000 Einwohner. Die Inzidenz wird mit 2,0 pro 100.000 Einwohner $(0,93 + 2,93)/2$ und einem Unsicherheitsbereich von 0,93 bis 8,8 pro 100.000 Einwohner geschätzt.

Bezogen auf die deutsche Bevölkerung von 80,8 Mio. (Stand: 31.12.2013, hochgerechnet aus Zensus 2011 (Statistisches Bundesamt, 2014)) errechnet sich für Deutschland eine Gesamtzahl IPF-Patienten von 8.642 (Spanne: 2.383 bis 22.534) und eine Anzahl Neuerkrankter von 1.615 pro Jahr (Spanne: 751 bis 7.108) (Tabelle 3-4).

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

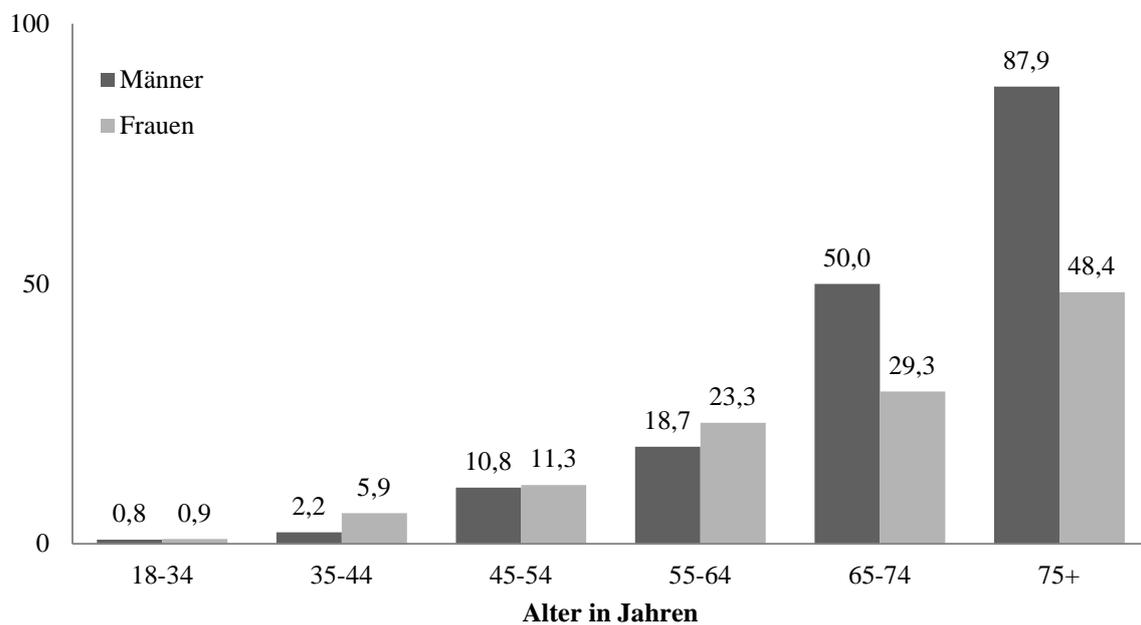
	Prävalenz der IPF	Inzidenz/Jahr der IPF
Gesamtbevölkerung in Mio.	80,7	80,7.
pro 100.000 Einwohner (Spanne)	10,7 (2,95 bis 27,9)	2,0 (0,93 bis 8,8)
Anzahl IPF-Patienten (Spanne)	8.642 (2.383 bis 22.534)	1.615 (751 bis 7.108)

Bei dieser und allen Folgeberechnungen (Zielpopulation und Kosten) wurde mit nicht gerundeten Zahlen gerechnet (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2014).

Alters- und geschlechtsspezifische Besonderheiten und Besonderheiten anderer Gruppen

Angaben zu alters- und geschlechtsspezifischen Besonderheiten wurden weder für Deutschland noch für andere europäische Länder identifiziert (Tabelle 3-2).

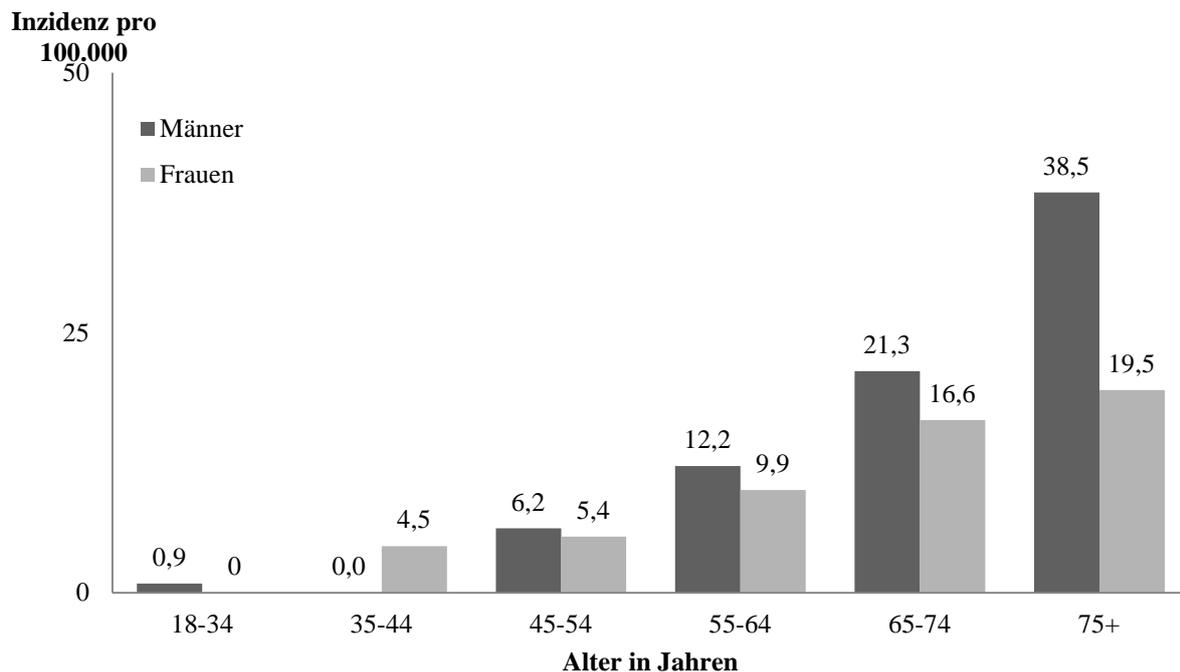
In nicht-europäischen Ländern steigt sowohl die Prävalenz als auch die Inzidenz für die IPF mit zunehmendem Alter deutlich an. Raghu et al 2006 berichteten eine Spanne der Prävalenz von 0,8 pro 100.000 Einwohner im Alter von 18 bis 34 Jahren bis hin zu einer Prävalenz von 64,7 pro 100.000 Einwohner bei den über 75-Jährigen. Männer waren häufiger betroffen als Frauen (Abbildung 3-6) (Raghu et al., 2006).

**Prävalenz pro
100.000**

Quelle: (Raghu et al., 2006)

Abbildung 3-6: Prävalenz der IPF in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht

Die Inzidenz stieg ebenfalls mit höherem Lebensalter an und reichte von 0,4 pro 100.000 Einwohner bei den 18-34 Jährigen bis 27,1 pro 100.000 Einwohner in der Altersgruppe über 75 Jahre. Auch die Neuerkrankungen sind bei Männern häufiger als bei Frauen (Raghu et al., 2006) (Abbildung 3-7).



Quelle: (Raghu et al., 2006)

Abbildung 3-7: Inzidenz der IPF in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht

Fernández Pérez et al. 2010 bestätigen die Abhängigkeit der Inzidenz der IPF von Alter und Geschlecht (Fernandez Perez et al., 2010) (Tabelle 3-5). Da die Studie in den USA und nur in einer sehr eingeschränkten Bevölkerungsgruppe (Olmsted County, 128.000 Einwohner) durchgeführt wurde, ist die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext mit Unsicherheit behaftet.

Tabelle 3-5: Zusammenfassung alters- und geschlechtsspezifischer Besonderheiten der jährlichen Inzidenz für die IPF

Alter (Jahre)	Inzidenz Frauen (pro 100.000)	Inzidenz Männer (pro 100.000)
50 - 59	1,55	1,64
60 - 69	4,98	10,69
70 - 79	16,72	21,44
≥ 80	3,93	41,26

Quelle: (Fernandez Perez et al., 2010)

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

Zur Abhängigkeit der Prävalenz und Inzidenz der IPF von der Ethnizität der betroffenen Patienten gibt es keine verlässlichen Quellen. Swigris et al. 2012 berichten, dass Menschen schwarzer Hautfarbe ein geringeres und Lateinamerikaner ein größeres Risiko haben an IPF zu versterben als Kaukasier (Swigris et al., 2012).

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

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

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

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

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

Eine konkrete Abschätzung der Patientenzahlen für die nächsten fünf Jahre kann aufgrund dieser sehr schlechten und widersprüchlichen Datenlage nicht vorgenommen werden. Ein Anstieg aufgrund des demographischen 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 (Abschnitt 3.2.1).

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

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

Tabelle 3-6: 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, 2015)	8.642 (2.383 bis 22.534)	7.554 (2.083 bis 19.697)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Bei dieser und allen Folgeberechnungen (Zielpopulation und Kosten) wurde mit nicht gerundeten Zahlen gerechnet (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2014).

Tabelle 3-7: Herleitung der Anzahl Patienten in der GKV-Zielpopulation

Population	Bevölkerungsanteile	Berechnung
Anteil GKV-Versicherte an der Gesamtbevölkerung	87,4 %	70,6 Mio./80,8 Mio. = 87,4 %
IPF-Patienten in Deutschland (Spanne)	8.642 (2.383 bis 22.534)	Prävalenz/100.000 Einwohner: 10,7 (2,95 bis 27,9)
GKV-Patienten in der Zielpopulation	7.554 (2.083 bis 19.697)	87,4 % x 8.642 = 7.554 87,4 % x 2.383 = 2.083 87,4 % x 22.534 = 19.697

Anzahl Patienten in der Zielpopulation

Die Zielpopulation schließt alle Patienten mit einer IPF jeden Schweregrads ein. Die Anzahl Patienten mit IPF wurde in Abschnitt 3.2.3 zu 8.642 (Spanne: 2.383 bis 22.534) hergeleitet.

Anzahl Patienten in der GKV-Zielpopulation

Die Berechnung der Anzahl GKV-Patienten in der Zielpopulation erfolgt auf Basis des Anteils GKV-Versicherter an der deutschen Gesamtbevölkerung (Tabelle 3-6). Die Anzahl gesetzlich Versicherter wurde für das Jahr 2013 mit 70.646.162 Versicherten angegeben (Bundesministerium für Gesundheit, 2014). Nach dem neuen Zensus aus dem Jahr 2011 betrug die Bevölkerungszahl in Deutschland im Mai 2011 80,2 Mio. und im Monat März 2014 hochgerechnet 80.822.200 Einwohner (Statistisches Bundesamt, 2014). Hieraus ergibt sich ein geschätzter GKV-Anteil in Höhe von $70,6 \text{ Mio.} / 80,8 \text{ Mio.} = 87,4 \%$ für das Jahr 2013.

Die GKV-Zielpopulation errechnet sich somit aus der gesamten Zielpopulation zu

$8.642 \text{ (Spanne: 2.383 bis 22.534)} \times 87,4 \% = 7.554 \text{ (Spanne: 2.083 bis 19.697)}$.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 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 3-8: 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, 2015)	Erwachsene mit idiopathischer Lungenfibrose	beträchtlich	7.554 (2.083 bis 19.697)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

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

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

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

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

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

In einer orientierenden Literaturrecherche im Internet wurden relevante Publikationen und Übersichtsarbeiten identifiziert. Die Beschreibung der Zielpopulation erfolgte auf Basis der gemäß Zulassung in der Fachinformation für Ofev[®] definierten Zielpopulation.

Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

- Suche nach Publikationen zur Epidemiologie der IPF in Deutschland

Zur Identifizierung relevanter Quellen zur Epidemiologie der Zielerkrankung wurde am 15.12.2014 eine orientierende Pubmed-Litersuche mit dem Suchstring ((((*idiopathic pulmonary fibroses*[MeSH Terms]) OR *idiopathic pulmonary fibrosis*[MeSH Terms]) OR *pulmonary fibroses, idiopathic*[MeSH Terms]) OR *pulmonary fibrosis, idiopathic*[MeSH Terms]) AND (*prevalence* OR *incidence* OR *epidemiology*)) AND *Germany* durchgeführt.

Die Suche ergab neun Treffer, von denen alle ausgeschlossen wurden, da kein Titel oder Abstract auf relevante Daten zur Prävalenz oder Inzidenz der IPF in Deutschland schließen ließ.

- Suche nach Publikationen zur Epidemiologie ohne Einschränkung auf Daten für Deutschland

Da keine Publikationen identifiziert wurden, die die Prävalenz und Inzidenz in Deutschland untersucht haben, wurde in vier Schritten nach Literatur zur Prävalenz und Inzidenz der IPF aus anderen Ländern gesucht und diese auf Basis der Titel und Abstracts auf Relevanz für die Fragestellung dieses Dossiers geprüft und selektiert (Abbildung 3-8).

Schritt 1

In einer orientierenden Pubmed-Suche ohne den Suchbegriff „Deutschland“ wurde mit dem Suchstring *(((((idiopathic pulmonary fibroses[MeSH Terms]) OR idiopathic pulmonary fibrosis[MeSH Terms]) OR pulmonary fibroses, idiopathic[MeSH Terms]) OR pulmonary fibrosis, idiopathic[MeSH Terms]) AND (prevalence OR incidence OR epidemiology))* nach Informationen zur Prävalenz und Inzidenz der IPF in allen Ländern gesucht.

Die Suche ergab 302 Treffer. Nach Ausschluss der Publikationen, deren Titel oder Abstract nicht darauf schließen ließen, dass sie relevante Daten zur Prävalenz oder Inzidenz der Erkrankung beinhalten, und nach Ausschluss von zwei französisch-sprachigen Publikationen verblieben 13 Publikationen, die im Volltext gesichtet und selektiert wurden (Tabelle 3-2).

Schritt 2

Ergänzend wurden aus der Boehringer Ingelheim-eigenen Literatursammlung neun weitere Publikationen als potenziell relevant für die Beantwortung der Fragestellung identifiziert. (Tabelle 3-2).

Schritt 3

Aus Schritt 1 wurde eine Publikation von Nalysnyk (Nalysnyk et al., 2012) als aktuellster systematischer Review (systematische Suche bis 08/2011) identifiziert. Mit den hierin verwendeten Suchbegriffen (Suchstring: *((("idiopathic pulmonary fibrosis" OR "idiopathic interstitial pneumonias" OR "cryptogenic fibrosing alveolitis" OR "usual interstitial pneumonia" OR "fibrosing alveolitis") AND (epidemiology OR incidence OR prevalence))) AND ("2011/09/01"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication]))*, die ein erweitertes Indikationsfeld abdeckten, wurde ergänzend eine weitere Pubmed-Suche nach Literatur ab September 2011 bis zum Suchzeitpunkt (15.12.2014) durchgeführt, um auch aktuellere Publikationen identifizieren zu können.

Die Suche ergab 310 Treffer. Nach Ausschluss der Publikationen, deren Titel oder Abstract nicht darauf schließen ließen, dass sie relevante Daten zur Prävalenz oder Inzidenz der Erkrankung beinhalten, verblieben zehn Publikationen, von denen acht bereits im Schritt 1 der Informationsbeschaffung gefunden wurden. Durch Schritt 3 wurden demnach zwei zusätzliche Treffer identifiziert, die im Volltext gesichtet wurden (Tabelle 3-2).

Schritt 4

Aus der Sichtung der 24 (13 + 9 + 2) in den Schritten 1-3 identifizierten Volltexte wurden neben Nalysnyk et al. 2012 acht weitere Publikationen als Reviews identifiziert. Diese wurden auf relevante Referenzen überprüft und die identifizierten Publikationen ergänzend im Volltext gesichtet, sofern sie nicht bereits direkt durch die Suchschritte 1-3 gefunden wurden. Hierdurch wurden zusätzlich zu den verbleibenden 15 Primärpublikationen aus den Suchschritten 1-3 sieben weitere potenziell relevante Publikationen identifiziert, ebenfalls im Volltext gesichtet und selektiert (Tabelle 3-2).

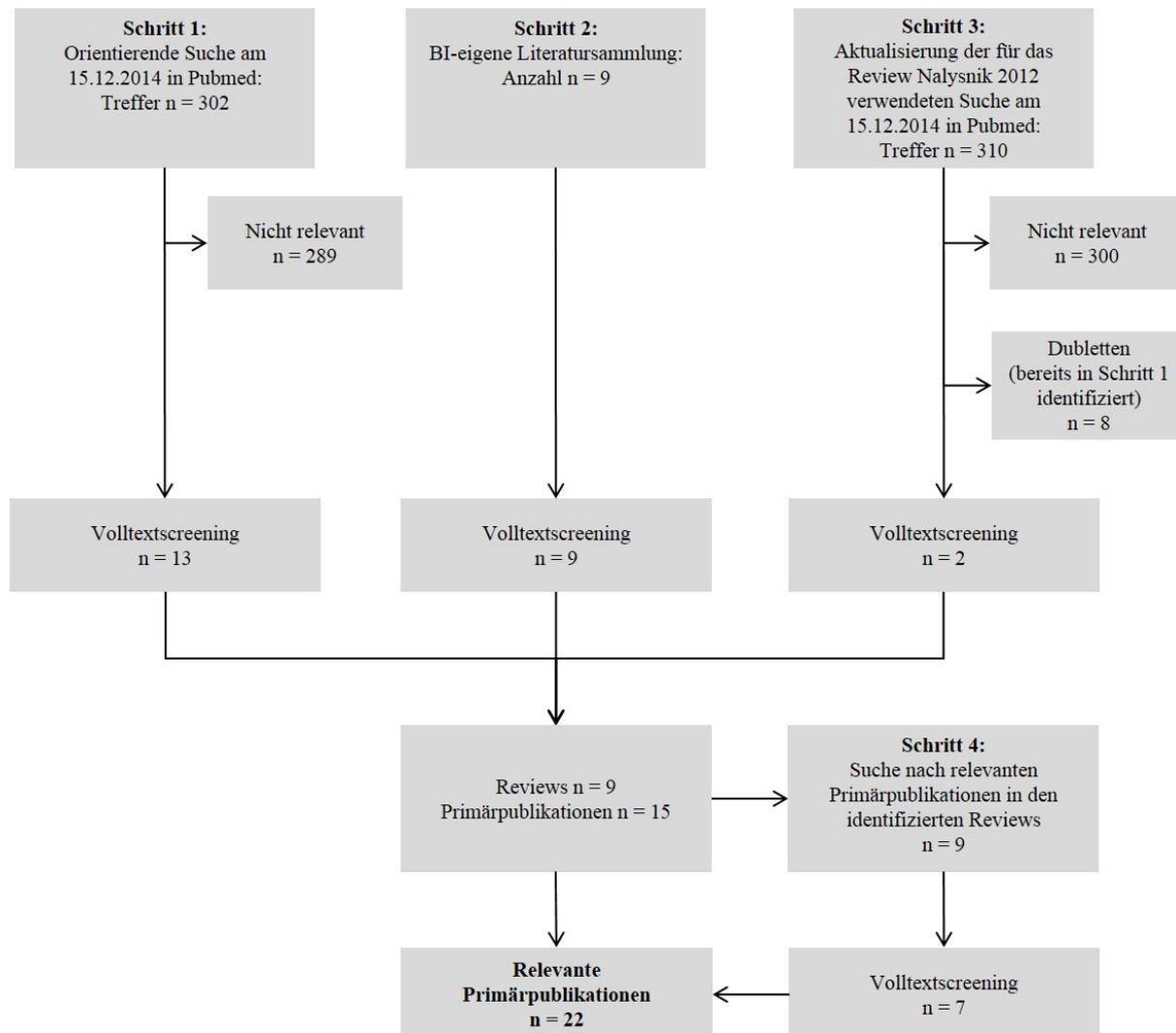


Abbildung 3-8: Flow-Chart zur Suche nach Primärpublikationen zur Prävalenz und Inzidenz der IPF in und außerhalb Europas

Anzahl der Patienten in der Zielpopulation und mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

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

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

- [1] Akgün, K. M., Crothers, K. & Pisani, M. 2012. Epidemiology and management of common pulmonary diseases in older persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 67, 276-91.
- [2] Akhtar, A. A., Ali, M. A. & Smith, R. P. 2013. Depression in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chron Respir Dis*, 10, 127-33.
- [3] American Thoracic Society & European Respiratory Society 2000. American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). *Am J Respir Crit Care Med*, 161, 646-64.
- [4] American Thoracic Society & European Respiratory Society 2002. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med*, 165, 277-304.
- [5] Barber, C. M. & Fishwick, D. 2012. Importance of past occupational exposures in the rising incidence of idiopathic pulmonary fibrosis in the U.K. *Thorax*, 67, 264; author reply 264-5.
- [6] Barnes, T. W., Vassallo, R., Tazelaar, H. D., Hartman, T. E. & Ryu, J. H. 2006. Diffuse bronchiolar disease due to chronic occult aspiration. *Mayo Clin Proc*, 81, 172-6.
- [7] Baumgartner, K. B., Samet, J. M., Stidley, C. A., Colby, T. V. & Waldron, J. A. 1997. Cigarette smoking: a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 155, 242-8.
- [8] Behr, J. 2013a. The diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Dtsch Arztebl Int*, 110, 875-81.
- [9] Behr, J., Günther, A., Ammenwerth, W., Bittmann, L., Bonnet, R., Buhl, R., Eickelberg, O., Ewert, R., Gläser, S., Gottlieb, J., Grohe, C., Kreuter, M., Kroegel, C., Markart, P., Neurohr, C., Pfeifer, M., Prasse, A., Schönfeld, N., Schreiber, J., Sitter, H., Theegarten, D., Theile, A., Wilke, A., Witt, C., Worth, H., Zabel, P., Müller-Quernheim, J. & Costabel, U. 2013b. S2K-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der idiopathischen Lungenfibrose. *Pneumologie*, 67, 81-111.

- [10] Behr, J. & Ryu, J. H. 2008. Pulmonary hypertension in interstitial lung disease. *Eur Respir J*, 31, 1357-67.
- [11] Belkin, A. & Swigris, J. J. 2013. Health-related quality of life in idiopathic pulmonary fibrosis: where are we now? *Curr Opin Pulm Med*, 19, 474-9.
- [12] Bjoraker, J. A., Ryu, J. H., Edwin, M. K., Myers, J. L., Tazelaar, H. D., Schroeder, D. R. & Offord, K. P. 1998. Prognostic significance of histopathologic subsets in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 157, 199-203.
- [13] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG 2014. Eigene Berechnungen zu Prävalenz, Inzidenz, Zielpopulation und Kosten der Nintedanib-Therapie.
- [14] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG 2015. Fachinformation Ofev.
- [15] Borchers, A. T., Chang, C., Keen, C. L. & Gershwin, M. E. 2011. Idiopathic pulmonary fibrosis-an epidemiological and pathological review. *Clin Rev Allergy Immunol*, 40, 117-34.
- [16] Bouros, D., Hatzakis, K., Labrakis, H. & Zeibecoglou, K. 2002. Association of Malignancy With Diseases Causing Interstitial Pulmonary Changes. *Chest*, 121, 1278-1289.
- [17] Brändli, O., Schindler, C., Künzli, N., Keller, R. & Perruchoud, A. 1996. Lung function in healthy never smoking adults: reference values and lower limits of normal of a Swiss population. *Thorax*, 51, 277-283.
- [18] Brown, A. W., Fischer, C. P., Shlobin, O. A., Buhr, R. G., Ahmad, S., Weir, N. A. & Nathan, S. D. 2015. Outcomes after hospitalization in idiopathic pulmonary fibrosis: a cohort study. *Chest*, 147, 173-9.
- [19] Bundesministerium für Gesundheit. 2014. *GKV-Statistik KM1: Gesetzliche Krankenversicherung, Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand* [Online]. Available: http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_Januar_bis_Dezember_2014.pdf [Accessed 28.01.2015].
- [20] Collard, H. R., King, T. E., Jr., Bartelson, B. B., Vourlekis, J. S., Schwarz, M. I. & Brown, K. K. 2003. Changes in clinical and physiologic variables predict survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 168, 538-42.
- [21] 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, 2011-6.
- [22] Cool, C. D., Groshong, S. D., Rai, P. R., Henson, P. M., Stewart, J. S. & Brown, K. K. 2006. Fibroblast foci are not discrete sites of lung injury or repair: the fibroblast reticulum. *Am J Respir Crit Care Med*, 174, 654-8.
- [23] Cottin, V., Nunes, H., Brillet, P. Y., Delaval, P., Devouassoux, G., Tillie-Leblond, I., Israel-Biet, D., Court-Fortune, I., Valeyre, D., Cordier, J. F. & Groupe d'Etude et de Recherche sur les Maladies Orphelines, P. 2005. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur Respir J*, 26, 586-93.
- [24] Coultas, D. B., Zumwalt, R. E., Black, W. C. & Sobonya, R. E. 1994. The epidemiology of interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med*, 150, 967-72.
- [25] Douglas, W. W., Ryu, J. H. & Schroeder, D. R. 2000. Idiopathic pulmonary fibrosis Impact of oxygen and colchicine, prednisone, or no therapy on survival. *161*, 1172-1178.
- [26] du Bois, R. M., Weycker, D., Albera, C., Bradford, W. Z., Costabel, U., Kartashov, A., King, T. E., Jr., Lancaster, L., Noble, P. W., Sahn, S. A., Thomeer, M., Valeyre, D. & Wells, A. U. 2011. Forced vital capacity in patients with idiopathic pulmonary

- fibrosis: test properties and minimal clinically important difference. *Am J Respir Crit Care Med*, 184, 1382-9.
- [27] Duffield, J. S., Lupher, M., Thannickal, V. J. & Wynn, T. A. 2013. Host responses in tissue repair and fibrosis. *Annu Rev Pathol*, 8, 241-76.
- [28] Ekström, M., Gustafson, T., Boman, K., Nilsson, K., Tornling, G., Murgia, N. & Toren, K. 2013. Effects of smoking, gender and occupational exposure on the risk of severe pulmonary fibrosis: a population-based case-control study. *BMJ Open*, 4.
- [29] European Commission (EC). 2015. *Community register of medicinal products for human use - Ofev* [Online]. Available: <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h979.htm> [Accessed 27.01.2015].
- [30] European Medicines Agency 2014. Response Document (Day 121) - Procedure number(s): EMEA/H/C/003821 - Ofev (nintedanib) 100 mg, 150 mg, soft capsules.
- [31] Fernandez, B. A., Fox, G., Bhatia, R., Sala, E., Noble, B., Denic, N., Fernandez, D., Duguid, N., Dohey, A., Kamel, F., Edwards, L., Mahoney, K., Stuckless, S., Parfrey, P. S. & Woods, M. O. 2012. A Newfoundland cohort of familial and sporadic idiopathic pulmonary fibrosis patients: clinical and genetic features. *Respir Res*, 13, 64.
- [32] Fernandez Perez, E. R., Daniels, C. E., Schroeder, D. R., St Sauver, J., Hartman, T. E., Bartholmai, B. J., Yi, E. S. & Ryu, J. H. 2010. Incidence, prevalence, and clinical course of idiopathic pulmonary fibrosis: a population-based study. *Chest*, 137, 129-37.
- [33] Friedman, S. L., Sheppard, D., Duffield, J. S. & Violette, S. 2013. Therapy for fibrotic diseases: nearing the starting line. *Sci Transl Med*, 5, 167sr1.
- [34] Gemeinsamer Bundesausschuss 2012. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Pirfenidon.
- [35] Gribbin, J., Hubbard, R. B., Le Jeune, I., Smith, C. J., West, J. & Tata, L. J. 2006. Incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis in the UK. *Thorax*, 61, 980-5.
- [36] Gross, T. J. & Hunninghake, G. W. 2001. Idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*, 345, 517-25.
- [37] Hanumegowda, C., Farkas, L. & Kolb, M. 2012. Angiogenesis in pulmonary fibrosis: too much or not enough? *Chest*, 142, 200-7.
- [38] Hodgson, U., Laitinen, T. & Tukiainen, P. 2002. Nationwide prevalence of sporadic and familial idiopathic pulmonary fibrosis: evidence of founder effect among multiplex families in Finland. *Thorax*, 57, 338-342.
- [39] Holland, A. E., Hill, C. J., Conron, M., Munro, P. & McDonald, C. F. 2008. Short term improvement in exercise capacity and symptoms following exercise training in interstitial lung disease. *Thorax*, 63, 549-54.
- [40] Hubbard, R., Lewis, S., Richards, K., Johnston, I. & Britton, J. 1996. Occupational exposure to metal or wood dust and aetiology of cryptogenic fibrosing alveolitis. *Lancet*, 347, 284-9.
- [41] Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network 2014. Randomized trial of acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*, 370, 2093-2101.

- [42] Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network, Raghu, G., Anstrom, K. J., King, T. E., Jr., Lasky, J. A. & Martinez, F. J. 2012. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*, 366, 1968-77.
- [43] InterMune Deutschland GmbH 2014. Fachinformation Pirfenidon.
- [44] Janssens, J. P. 2005. Aging of the respiratory system: impact on pulmonary function tests and adaptation to exertion. *Clin Chest Med*, 26, 469-84, vi-vii.
- [45] Johannson, K. & Collard, H. R. 2013. Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Proposal. *Curr Respir Care Rep*, 2.
- [46] Johnson, A. & DiPietro, L. A. 2013. Apoptosis and angiogenesis: an evolving mechanism for fibrosis. *FASEB J*, 27, 3893-901.
- [47] Karakatsani, A., Papakosta, D., Rapti, A., Antoniou, K. M., Dimadi, M., Markopoulou, A., Latsi, P., Polychronopoulos, V., Birba, G., Ch, L., Bouros, D. & Hellenic Interstitial Lung Diseases, G. 2009. Epidemiology of interstitial lung diseases in Greece. *Respir Med*, 103, 1122-9.
- [48] Katzenstein, A. L. & Myers, J. L. 1998. Idiopathic pulmonary fibrosis: clinical relevance of pathologic classification. *Am J Respir Crit Care Med*, 157, 1301-15.
- [49] Kaunisto, J., Salomaa, E. R., Hodgson, U., Kaarteenaho, R. & Myllarniemi, M. 2013. Idiopathic pulmonary fibrosis - a systematic review on methodology for the collection of epidemiological data. *BMC Pulm Med*, 13, 53.
- [50] Kenn, K., Gloeckl, R. & Behr, J. 2013. Pulmonary rehabilitation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis - a review. *Respiration*, 86, 89-99.
- [51] 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, 285-92.
- [52] 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, 143-50.
- [53] King, T. E., Pardo, A. & Selman, M. 2011. Idiopathic pulmonary fibrosis. *The Lancet*, 378, 1949-1961.
- [54] Kolek, V. 1994. Epidemiology of cryptogenic fibrosing alveolitis in Moravia and Silesia. *Acta Univ Palacki Olomuc Fac Med*, 137, 49-50.
- [55] Korfei, M., Ruppert, C., Mahavadi, P., Henneke, I., Markart, P., Koch, M., Lang, G., Fink, L., Bohle, R. M., Seeger, W., Weaver, T. E. & Guenther, A. 2008. Epithelial endoplasmic reticulum stress and apoptosis in sporadic idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 178, 838-46.
- [56] Kornum, J. B., Christensen, S., Grijota, M., Pedersen, L., Wogelius, P., Beiderbeck, A. & Sorensen, H. T. 2008. The incidence of interstitial lung disease 1995-2005: a Danish nationwide population-based study. *BMC Pulm Med*, 8, 24.
- [57] Kozu, R., Senjyu, H., Jenkins, S. C., Mukae, H., Sakamoto, N. & Kohno, S. 2011. Differences in response to pulmonary rehabilitation in idiopathic pulmonary fibrosis and chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*, 81, 196-205.
- [58] Kreuter, M., Warth, A., Wenz, H. & Heussel, C. P. 2013. Idiopathische Lungenfibrose. *Der Pneumologe*, 10, 89-97.
- [59] Kulasekaran, P., Scavone, C. A., Rogers, D. S., Arenberg, D. A., Thannickal, V. J. & Horowitz, J. C. 2009. Endothelin-1 and transforming growth factor-beta1 independently induce fibroblast resistance to apoptosis via AKT activation. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 41, 484-93.
- [60] Lai, C. C., Wang, C. Y., Lu, H. M., Chen, L., Teng, N. C., Yan, Y. H., Wang, J. Y., Chang, Y. T., Chao, T. T., Lin, H. I., Chen, C. R., Yu, C. J. & Wang, J. D. 2012.

- Idiopathic pulmonary fibrosis in Taiwan - a population-based study. *Respir Med*, 106, 1566-74.
- [61] Leslie, K. O. 2012. Idiopathic pulmonary fibrosis may be a disease of recurrent, tractional injury to the periphery of the aging lung: a unifying hypothesis regarding etiology and pathogenesis. *Arch Pathol Lab Med*, 136, 591-600.
- [62] Ley, B. & Collard, H. R. 2013. Epidemiology of idiopathic pulmonary fibrosis. *Clin Epidemiol*, 5, 483-92.
- [63] 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, 431-40.
- [64] Ley, B., Elicker, B. M., Hartman, T. E., Ryerson, C. J., Vittinghoff, E., Ryu, J. H., Lee, J. S., Jones, K. D., Richeldi, L., King, T. E., Jr. & Collard, H. R. 2014. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: CT and Risk of Death. *Radiology*, 130216.
- [65] Linden, P. A., Gilbert, R. J., Yeap, B. Y., Boyle, K., Deykin, A., Jaklitsch, M. T., Sugarbaker, D. J. & Bueno, R. 2006. Laparoscopic fundoplication in patients with end-stage lung disease awaiting transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 131, 438-46.
- [66] Marshall, R. P., Puddicombe, A., Cookson, W. & Laurent, G. 2000. Adult familial cryptogenic fibrosing alveolitis in the United Kingdom. *Thorax*, 55, 143-146.
- [67] Mejia, M., Carrillo, G., Rojas-Serrano, J., Estrada, A., Suarez, T., Alonso, D., Barrientos, E., Gaxiola, M., Navarro, C. & Selman, M. 2009. Idiopathic pulmonary fibrosis and emphysema: decreased survival associated with severe pulmonary arterial hypertension. *Chest*, 136, 10-5.
- [68] Meltzer, E. B. & Noble, P. W. 2008. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Orphanet J Rare Dis*, 3, 8.
- [69] Miyake, Y., Sasaki, S., Yokoyama, T., Chida, K., Azuma, A., Suda, T., Kudoh, S., Sakamoto, N., Okamoto, K., Kobashi, G., Washio, M., Inaba, Y. & Tanaka, H. 2005. Occupational and environmental factors and idiopathic pulmonary fibrosis in Japan. *Ann Occup Hyg*, 49, 259-65.
- [70] Morrison, D. A. & Stovall, J. R. 1992. Increased exercise capacity in hypoxemic patients after long-term oxygen therapy. *Chest*, 102, 542-50.
- [71] Myllärniemi, M. 2014. Idiopathic pulmonary fibrosis in the USA. *Lancet Respiratory Medicine*, 1-2.
- [72] Nadrous, H. F., Pellikka, P. A., Krowka, M. J., Swanson, K. L., Chaowalit, N., Decker, P. A. & Ryu, J. H. 2005. The Impact of Pulmonary Hypertension on Survival in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Chest*.
- [73] Nalysnyk, L., Cid-Ruzafa, J., Rotella, P. & Esser, D. 2012. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis: review of the literature. *Eur Respir Rev*, 21, 355-61.
- [74] Nathan, S. D., Shlobin, O. A., Weir, N., Ahmad, S., Kaldjob, J. M., Battle, E., Sheridan, M. J. & du Bois, R. M. 2011. Long-term course and prognosis of idiopathic pulmonary fibrosis in the new millennium. *Chest*, 140, 221-9.
- [75] Natsuizaka, M., Chiba, H., Kuronuma, K., Otsuka, M., Kudo, K., Mori, M., Bando, M., Sugiyama, Y. & Takahashi, H. 2014. Epidemiologic survey of Japanese patients with idiopathic pulmonary fibrosis and investigation of ethnic differences. *Am J Respir Crit Care Med*, 190, 773-9.
- [76] Navaratnam, V., Fleming, K. M., West, J., Smith, C. J., Jenkins, R. G., Fogarty, A. & Hubbard, R. B. 2011. The rising incidence of idiopathic pulmonary fibrosis in the U.K. *Thorax*, 66, 462-7.

- [77] Neurohr, C. & Behr, J. 2009. Diagnostik und Therapie interstitieller Lungenerkrankungen [Diagnosis and therapy of interstitial lung diseases] *Dtsch Med Wochenschr*, 134, 524-9.
- [78] Nishiyama, O., Kondoh, Y., Kimura, T., Kato, K., Kataoka, K., Ogawa, T., Watanabe, F., Arizono, S., Nishimura, K. & Taniguchi, H. 2008. Effects of pulmonary rehabilitation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology*, 13, 394-9.
- [79] Ohno, S., Nakaya, T., Bando, M. & Sugiyama, Y. 2008. Idiopathic pulmonary fibrosis - results from a Japanese nationwide epidemiological survey using individual clinical records. *Respirology*, 13, 926-8.
- [80] Ohshimo, S., Bonella, F., Cui, A., Beume, M., Kohno, N., Guzman, J. & Costabel, U. 2009. Significance of bronchoalveolar lavage for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 179, 1043-7.
- [81] Olson, A. L. & Swigris, J. J. 2012. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and epidemiology. *Clin Chest Med*, 33, 41-50.
- [82] Olson, A. L., Swigris, J. J., Lezotte, D. C., Norris, J. M., Wilson, C. G. & Brown, K. K. 2007. Mortality from pulmonary fibrosis increased in the United States from 1992 to 2003. *Am J Respir Crit Care Med*, 176, 277-84.
- [83] 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*, 125, 3310-3315.
- [84] Patti, M. G., Tedesco, P., Golden, J., Hays, S., Hoopes, C., Meneghetti, A., Damani, T. & Way, L. W. 2005. Idiopathic pulmonary fibrosis: how often is it really idiopathic? *J Gastrointest Surg*, 9, 1053-6; discussion 1056-8.
- [85] Prasse, A., Pechkovsky, D. V., Toews, G. B., Jungraithmayr, W., Kollert, F., Goldmann, T., Vollmer, E., Muller-Quernheim, J. & Zissel, G. 2006. A vicious circle of alveolar macrophages and fibroblasts perpetuates pulmonary fibrosis via CCL18. *Am J Respir Crit Care Med*, 173, 781-92.
- [86] Prasse, A. M.-Q., J. 2013. Grundlagen, Epidemiologie und Pathogenese der idiopathischen Lungenfibrose. *Der Pneumologe*, 10, 81-88.
- [87] Raghu, G., Chen, S. Y., Yeh, W. S., Maroni, B., Li, Q., Lee, Y. C. & Collard, H. R. 2014. Idiopathic pulmonary fibrosis in US Medicare beneficiaries aged 65 years and older: incidence, prevalence, and survival, 2001-11. *Lancet Respir Med*, 2, 566-72.
- [88] Raghu, G., Collard, H. R., Anstrom, K. J., Flaherty, K. R., Fleming, T. R., King, T. E., Jr., Martinez, F. J. & Brown, K. K. 2012. Idiopathic pulmonary fibrosis: clinically meaningful primary endpoints in phase 3 clinical trials. *Am J Respir Crit Care Med*, 185, 1044-8.
- [89] Raghu, G., Collard, H. R., Egan, J. J., Martinez, F. J., Behr, J., Brown, K. K., Colby, T. V., Cordier, J. F., Flaherty, K. R., Lasky, J. A., Lynch, D. A., Ryu, J. H., Swigris, J. J., Wells, A. U., Ancochea, J., Bouros, D., Carvalho, C., Costabel, U., Ebina, M., Hansell, D. M., Johkoh, T., Kim, D. S., King, T. E., Jr., Kondoh, Y., Myers, J., Muller, N. L., Nicholson, A. G., Richeldi, L., Selman, M., Dudden, R. F., Griss, B. S., Protzko, S. L., Schunemann, H. J. & Fibrosis, A. E. J. A. C. o. I. P. 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, 788-824.
- [90] Raghu, G., Weycker, D., Edelsberg, J., Bradford, W. Z. & Oster, G. 2006. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 174, 810-6.

- [91] Richeldi, L., du Bois, R. M., Raghu, G., Azuma, A., Brown, K. K., Costabel, U., Cottin, V., Flaherty, K. R., Hansell, D. M., Inoue, Y., Kim, D. S., Kolb, M., Nicholson, A. G., Noble, P. W., Selman, M., Taniguchi, H., Brun, M., Le Maulf, F., Girard, M., Stowasser, S., Schlenker-Herceg, R., Disse, B., Collard, H. R. & Investigators, I. T. 2014. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*, 370, 2071-82.
- [92] Robert Koch-Institut 2013. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung in Deutschland 2009/2010 *In: Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V.* (ed.).
- [93] Sadraei, N., Riahi, T. & Masjedi, M. 2013. Idiopathic Pulmonary Fibrosis in a Referral Center in Iran: Are Patients Developing the Disease at a Younger Age? *Archives of Iranian Medicine*, 16, 177-181.
- [94] Scotton, C. J. & Chambers, R. C. 2007. Molecular targets in pulmonary fibrosis: the myofibroblast in focus. *Chest*, 132, 1311-21.
- [95] Selman, M. & Pardo, A. 2001. Idiopathic pulmonary fibrosis an epithelial-fibroblastic cross-talk disorder. *Respiratory Research*, 3.
- [96] Song, J. W., Hong, S. B., Lim, C. M., Koh, Y. & Kim, D. S. 2011. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: incidence, risk factors and outcome. *Eur Respir J*, 37, 356-63.
- [97] Statistisches Bundesamt. 2014. *Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011* [Online]. Available: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html [Accessed 04.02.2015].
- [98] Steele, M. P., Speer, M. C., Loyd, J. E., Brown, K. K., Herron, A., Slifer, S. H., Burch, L. H., Wahidi, M. M., Phillips, J. A., 3rd, Sporn, T. A., McAdams, H. P., Schwarz, M. I. & Schwartz, D. A. 2005. Clinical and pathologic features of familial interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*, 172, 1146-52.
- [99] Swigris, J. J., Olson, A. L., Huie, T. J., Fernandez-Perez, E. R., Solomon, J., Sprunger, D. & Brown, K. K. 2012. Ethnic and racial differences in the presence of idiopathic pulmonary fibrosis at death. *Respir Med*, 106, 588-93.
- [100] Taskar, V. S. & Coultas, D. B. 2006. Is idiopathic pulmonary fibrosis an environmental disease? *Proc Am Thorac Soc*, 3, 293-8.
- [101] Thomeer, M., Demedts, M., Vandeurzen, K. & Diseases, V. W. G. o. I. L. 2001. Registration of interstitial lung diseases by 20 centres of respiratory medicine in Flanders. *Acta Clin Belg*, 56, 163-72.
- [102] Tinelli, C., De Silvestri, A., Richeldi, L. & Oggionni, T. 2005. The Italian register for diffuse infiltrative lung disorders (RIPID): a four-year report. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*, 22 Suppl 1, S4-8.
- [103] Tobin, R. W., Pope, C. E., Pellegrini, C. A., Emond, M. J., Sillery, J. & Raghu, G. 1998. Increased Prevalence of Gastroesophageal Reflux in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 158, 1804-1808.
- [104] Travis, W. D., Costabel, U., Hansell, D. M., King, T. E., Jr., Lynch, D. A., Nicholson, A. G., Ryerson, C. J., Ryu, J. H., Selman, M., Wells, A. U., Behr, J., Bouros, D., Brown, K. K., Colby, T. V., Collard, H. R., Cordeiro, C. R., Cottin, V., Crestani, B., Drent, M., Dudden, R. F., Egan, J., Flaherty, K., Hogaboam, C., Inoue, Y., Johkoh, T., Kim, D. S., Kitaichi, M., Loyd, J., Martinez, F. J., Myers, J., Protzko, S., Raghu, G., Richeldi, L., Sverzellati, N., Swigris, J., Valeyre, D. & Pneumonias, A. E. C. o. I. I.

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, 733-48.
- [105] U. S. Food and Drug Administration. 2014. *FDA approves Esbriet to treat idiopathic pulmonray fibrosis* [Online]. Available: <http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm418991.htm> [Accessed 04.02.2015].
- [106] von Plessen, C., Grinde, O. & Gulsvik, A. 2003. Incidence and prevalence of cryptogenic fibrosing alveolitis in a Norwegian community. *Respir Med*, 97, 428-35.
- [107] Watanabe, A., Miyajima, M., Mishina, T., Nakazawa, J., Harada, R., Kawaharada, N. & Higami, T. 2013. Surgical treatment for primary lung cancer combined with idiopathic pulmonary fibrosis. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*, 61, 254-61.
- [108] Wissenschaftliches Institut der AOK 2015. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. *Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2015*.
- [109] Xaubet, A., Ancochea, J., Morell, F., Rodriguez-Arias, J. M., Villena, V., Blanquer, R., Montero, C., Sueiro, A., Disdier, C., Vendrell, M. & Spanish Group on Interstitial Lung Diseases, S. 2004. Report on the incidence of interstitial lung diseases in Spain. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*, 21, 64-70.
- [110] Zappala, C. J., Latsi, P. I., Nicholson, A. G., Colby, T. V., Cramer, D., Renzoni, E. A., Hansell, D. M., du Bois, R. M. & Wells, A. U. 2010. Marginal decline in forced vital capacity is associated with a poor outcome in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*, 35, 830-6.
- [111] Zeki, A. A., Schivo, M., Chan, A. L., Hardin, K. A., Kenyon, N. J., Albertson, T. E., Rosenquist, G. L. & Louie, S. 2010. Geoepidemiology of COPD and idiopathic pulmonary fibrosis. *J Autoimmun*, 34, J327-38.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Therapieabbrüche sind in den Tabelle 3-6 bis Tabelle 3-17 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

Ofev[®] (Nintedanib) ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung (Anerkennung des Orphan Drug Status¹ in der Europäischen Union (EU) am 19.01.2015 (EU/1/14/979) basierend auf Designierung EU/3/13/1123, nach der Verordnung (EG) Nr.141/2000 des Europäischen Parlaments und Rates am 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Leiden) (European Commission (EC)). Das Ausmaß des Zusatznutzens ist bei Orphan Drugs auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien zu bestimmen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 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 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Nintedanib (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2015)	Erwachsene mit idiopathischer Lungenfibrose	kontinuierlich: 2 x täglich 150 mg per os ^a	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 (Abschnitt 3.4).</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe in Tabelle 3-9 basiert auf den Vorgaben der aktuellen Fachinformation für Ofev[®]. Diese umfasst alle Patienten, mit einer IPF gemäß der ATS/ERS-Klassifikationskriterien, ausgenommen der Patienten, die eine Unverträglichkeit gegenüber Nintedanib, Erdnuss, Soja oder irgendeinen anderen Inhaltsstoff des Arzneimittels haben sowie schwangerer Patientinnen.

Die Angaben zur Therapie mit Nintedanib wurden der Fachinformation von Ofev[®] entnommen (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2015).

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. Falls notwendig, kann im Rahmen eines Nebenwirkungs-Managements eine Dosisreduktion auf 100 mg Nintedanib zweimal täglich erfolgen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 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 3-9). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Nintedanib (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2015)	Erwachsene mit idiopathischer Lungenfibrose	kontinuierlich: 2 x täglich 150 mg per os ^a	365
<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: Standarddosierung von 150 mg zweimal täglich, im Rahmen eines Nebenwirkungs-Managements kann eine Reduktion auf 100 mg zweimal täglich erfolgen (Abschnitt 3.4).</p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d.h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrundeliegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Nintedanib (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2015)	Erwachsene mit idiopathischer Lungenfibrose	365	1 Kapsel \triangleq 150 mg ^a	Jahresdurchschnittsverbrauch: 730 Kapseln \triangleq 109.500 mg PDD ^b : 300 mg
<p>a: Standarddosierung von 150 mg zweimal täglich, im Rahmen eines Nebenwirkungs-Managements kann eine Reduktion auf 100 mg zweimal täglich erfolgen (Abschnitt 3.4).</p> <p>b: PDD: Prescribed Daily Dose - Mittlere Erhaltungsdosis gemäß Fachinformation (bislang ist weder eine DDD der World Health Organisation (WHO) noch eine durch das Deutsch Institut für medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) vergeben worden).</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Der Jahresdurchschnittsverbrauch von Nintedanib wurde anhand der in der Fachinformation von Ofev[®] vorgeschriebenen Tagesdosis von zweimal 150 mg Nintedanib berechnet (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2015). Gemäß der Fachinformation von Ofev[®] ist die Dauer der Anwendung für Nintedanib nicht beschränkt. Somit wird die Behandlungsdauer bezogen auf ein Jahr mit 365 Tagen definiert. Das entspricht insgesamt 730 Dosen à 150 mg.

Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient:

$$365 \text{ Tage} \times 2 \text{ Gaben/Tag} \times 150 \text{ mg Nintedanib/Gabe} = 109.500 \text{ mg Nintedanib}$$

Falls erforderlich kann im Rahmen eines Nebenwirkungs-Managements eine Dosisreduktion auf 100 mg zweimal täglich erfolgen (Abschnitt 3.4).

Da die Tagestherapiekosten für beide Wirkstoffstärken identisch sind, wird die 100 mg Dosierung bei der Berechnung der jährlichen Therapiekosten nicht gesondert dargestellt.

Bislang existiert weder eine DDD durch die WHO noch eine amtliche DDD gemäß ATC-Index des DIMDI für Deutschland. Daher wird die Prescribed Daily Dose (PDD) angegeben, die sich aus der mittleren Erhaltungsdosis gemäß Fachinformation von Ofev[®] ergibt.

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

Geben Sie in Tabelle 3-12 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Nintedanib (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2015)	3.646,78 €(150 mg Kapseln, 60 Stück, N2, PZN 10991902) (entsprechend 60,78 €/Kapsel)	3.437,32 € (entsprechend 57,29 €/Kapsel)
	3.646,78 €(100 mg Kapseln, 60 Stück, N2, PZN 10991894) (entsprechend 60,78 €/Kapsel)	3.437,32 € (entsprechend 57,29 €/Kapsel)
Quelle: (Informationsstelle für Arzneispezialitäten - IFA GmbH, 2015)		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Wirkstärke, Darreichungsform, Packungsgröße sowie Preise und Rabatte wurden der Meldung der Informationsstelle für Arzneispezialitäten (IFA) entnommen (Informationsstelle für Arzneispezialitäten - IFA GmbH, 2015).

Zu berücksichtigende gesetzliche Rabatte bei Medikamentenversorgung:

- Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V = Apothekenabschlag von 1,77 €Arzneimittel
- Rabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V = Rabatt des pharmazeutischen Unternehmers (pU) = 7 % auf den Herstellerabgabepreis ohne Mehrwertsteuer

Die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, Herstellerrabatt und Apothekenrabatt, wurden vom Apothekenabgabepreis abgezogen (Informationsstelle für Arzneispezialitäten - IFA GmbH, 2015).

Berechnung der Kosten für Nintedanib

Der Apothekenabgabepreis von Nintedanib (Ofev[®]) mit einer Packungsgröße von 60 Kapseln für beide Stärken (150 mg und 100 mg) pro Packung liegt bei 3.646,78 € Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte in Höhe von 1,77 € Apothekenabschlag und 207,69 € Herstellerabschlag ergibt sich ein Arzneimittelpreis für die GKV in Höhe von 3.437,32 €pro Packung, 57,29 €pro Kapsel oder 114,58 €pro PDD (Tabelle 3-13).

Tabelle 3-13: Herleitung der Kosten je Packung aus GKV-Perspektive

Bezeichnung	Nintedanib 150 mg 60 Kapseln	Nintedanib 100 mg 60 Kapseln
Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers (ApU)	2.967,00 €	2.967,00 €
Apothekenverkaufspreis (AVP)	3.646,78 €	3.646,78 €
abzgl. Rabatt des pU (7 % vom ApU) [§ 130a Abs. 1 und 1a SGB V]	-207,69 €	-207,69 €
Abzgl. Apothekenrabatt (1,77 €) [§ 130 Abs. 1 SGB V]	-1,77 €	-1,77 €
Kosten je Packung aus GKV-Perspektive	= 3.437,32 €	= 3.437,32 €
Quelle: (Informationsstelle für Arzneispezialitäten - IFA GmbH, 2015)		

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Nintedanib (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2015)	Erwachsene mit idiopathischer Lungenfibrose	Untersuchung Leberfunktion <ul style="list-style-type: none"> • ALT • AST • γ-GT • ALKP • Bilirubin gesamt 	- vor Behandlungsbeginn - danach gemäß Fachinformation periodisch	8 ^a
<p>ALKP: Alkalische Phosphatase; ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; γ-GT: Gamma-Glutamyl-Transferase</p> <p>a: Anzahl zusätzlicher GKV-Leistungen pro Patienten im ersten Jahr der Behandlung, anschließend gemäß Fachinformation periodisch bzw. medizinisch indiziert - „periodisch“ wird als quartalsweise regelmäßig stattfindende Untersuchung definiert, also 4x pro Jahr-</p>				

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

Die Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden auf Basis der Fachinformation von Ofev[®] zusammengestellt (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2015).

Ärztliche, technische und labormedizinische Leistungen wurden dabei auf der Basis des aktuellen Einheitlichen Bewertungsmaßstabes (EBM) mit Stand Quartal 4 2014 umgesetzt (Kassenärztliche Bundesvereinigung, 2015).

Laut Fachinformation von Ofev[®] sollten bei Patienten zunächst vor Beginn der Therapie und anschließend periodisch, z. B. bei jedem Arztbesuch oder bei klinischer Indikation, die Leberfunktionswerte

- Aspartat-Aminotransferase (AST, EBM 32069),
- Alanin-Aminotransferase (ALT, EBM 32070),
- Gamma-Glutamyl-Transferase (γ -GT, EBM 32071),
- alkalische Phosphatase (ALKP, EBM 32068) und
- Bilirubin gesamt (EBM 32058)

untersucht werden. Aufgrund der Erfahrungen aus dem klinischen Alltag wurde von einer Kontrolle der Leberfunktionswerte im ersten halben Jahr monatlich, danach alle drei Monate ausgegangen.

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

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

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
AST (EBM 32069)	0,25 €
ALT (EBM 32070)	0,25 €
γ -GT (EBM 32071)	0,25 €
ALKP (EBM 32068)	0,25 €
Bilirubin gesamt (EBM 32058)	0,25 €
ALKP: Alkalische Phosphatase; ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; γ -GT: Gamma-Glutamyl-Transferase	

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

Für die Berechnung der labormedizinischen Leistungen wurde der aktuelle EBM herangezogen (Kassenärztliche Bundesvereinigung, 2015). Die berücksichtigten EBM-Ziffern sind in Klammern hinter der Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung aufgeführt. Die Laborkosten wurden gemäß Euro-Preisen aus dem EBM entnommen.

Geben Sie in Tabelle 3-16 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-14 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-15 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-6 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-8 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Nintedanib (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2015)	Erwachsene mit idiopathischer Lungenfibrose	AST	2,00 €	15.108 € (4.165 €bis 39.394 €)
		ALT	2,00 €	15.108 € (4.165 €bis 39.394 €)
		γ-GT	2,00 €	15.108 € (4.165 €bis 39.394 €)
		ALKP	2,00 €	15.108 € (4.165 €bis 39.394 €)
		Bilirubin gesamt	2,00 €	15.108 € (4.165€bis 39.394 €)
ALKP: Alkalische Phosphatase; ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; γ-GT: Gamma-Glutamyl-Transferase				

Auf Basis des aktuellen EBM-Bewertungsmaßstabes (Tabelle 3-14) und der Häufigkeit der genannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen, die alle achtmal pro Jahr abgerechnet werden (Tabelle 3-15), ergeben sich pro Patient pro Jahr jeweils Zusatzkosten in Höhe von 2,00 € (0,25 € x 8) pro Leistung (Tabelle 3-16).

Für 7.554 (Spanne: 2.083 bis 19.697) Patienten mit IPF in der GKV (Abschnitt 3.2.4) ergeben sich Zusatzkosten von 15.108 € (Spanne: 4.165 € bis 39.394 €) pro Leistung.

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-17 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-6, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-8) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern soll in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^b	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^{a,b}
Nintedanib (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2015)	Erwachsene mit idiopathischer Lungenfibrose	41.831 €	315.990.286 € (87.118.817 € bis 823.937.288 €)

a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-6, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-8 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.
b: Bei der Berechnung wurde mit nicht gerundeten Zwischenergebnissen gearbeitet (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2014a).

Nintedanib (Ofev[®]) (150 mg und 100 mg) wird in einer Packungsgröße von 60 Kapseln vertrieben. Bei einer zweimal täglichen Gabe werden somit pro Jahr $365 \times 2 = 730$ Kapseln und $730/60 = 12,17$ Packungen verbraucht. Pro Packung mit 60 Kapseln werden der GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 3.437,32 € in Rechnung gestellt, so dass sich Jahrestherapiekosten für die Therapie mit Ofev[®] in Höhe von $12,17 \times 3.437,32 \text{ €} = 41.821 \text{ €}$ ergeben. Als zusätzliche Kosten für ergänzende Leistungen gemäß der Fachinformation fallen pro Jahr 10 € an. Daraus errechnen sich bei einer Nintedanib-Therapie GKV-Gesamtkosten pro Jahr von $41.821 \text{ €} + 10 \text{ €} = 41.831 \text{ €}$

Tabelle 3-18: Herleitung der Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patient und insgesamt

Jahresdurchschnittsverbrauch	730 Kapseln	Quelle: Tabelle 3-11
Anzahl Kapseln pro Packung (Pck.)	60 Kapseln	Quelle: Tabelle 3-12
Anzahl Packungen pro Jahr	12,17 Pck.	Rechnung: 730 Kapseln/60 Kapseln
Kosten pro Packung nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	3.437,32 €	Quelle: Tabelle 3-12
Jahresarzneimittelkosten	41.821 €	Rechnung: 12,17 Pck. x 3.437,32 €/Pck.
Jahreskosten für zusätzliche GKV-Leistungen	10 €	Quelle: Tabelle 3-16 Rechnung: 5 x 2 €
Jahrestherapiekosten pro Patient	41.831 €	Rechnung: 41.821 €+ 10 €
Jahrestherapiekosten insgesamt	315.990.286 € (87.118.817 €bis 823.937.288 €)	Rechnung: 7.554 x 41.831€= 315.990.286 € 2.083 x 41.831€= 87.118.817 € 19.697 x 41.831€= 823.937.288 €
Quelle: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2014a).		

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Kontraindikation

Basierend auf der Fachinformation ist Ofev[®] kontraindiziert bei Patienten mit Hypersensitivität gegen Nintedanib, Erdnuss, Soja oder andere Inhaltsstoffe und in der Schwangerschaft (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2015).

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

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

Therapieabbrüche

Informationen über die in der Versorgungspraxis zu erwartenden Therapieabbrüche stehen für Nintedanib nicht zur Verfügung. Als Anhaltspunkt können die Abbruchdaten der pivotalen Studien herangezogen werden (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3.4). In den pivotalen Phase III-Studien brachen n = 156 von n = 638 mit Nintedanib behandelte Studienteilnehmer (24,5 %) die Therapie ab. Eine detaillierte Beschreibung der Therapieabbrecher befindet sich in Modul 5 (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2014b). Eine Übertragung dieser Zahlen auf die reale Versorgungssituation außerhalb klinischer Studien ist mit Unsicherheiten behaftet.

Patientenpräferenzen

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

Zu erwartender Marktanteil für Nintedanib (ambulant und stationär)

Für eine Schätzung des zu erwartenden Marktanteils von Nintedanib stehen keine ausreichenden Daten zur Verfügung. Die Abschätzung des Marktanteils für Nintedanib in der Behandlung von IPF-Patienten ist daher mit großer Unsicherheit verbunden.

Zum Verhältnis ambulant im Vergleich zu stationär behandelten Patienten existieren ebenfalls keine Angaben. Es handelt sich jedoch um eine einfache orale Therapie ohne besondere Anforderungen an die Infrastruktur (Abschnitt 3.4.1). Daher könnte mit Ausnahme der Therapieeinstellung aufgrund der komplexen Diagnosesicherung und 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 wird die Anzahl der in der Versorgungsrealität behandelten Patienten kleiner sein als in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.5 dargestellt. Eine quantitative Angabe ist aber auf Grundlage der derzeit zur Verfügung stehenden Informationen nicht möglich.

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

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

Therapietreue

Der im Versorgungsalltag tatsächlich anfallende Verbrauch von Nintedanib wird durch die Therapietreue der behandelten Patienten beeinflusst. In den klinischen Studien INPULSIS-1 und INPULSIS-2 lag der durchschnittliche Verbrauch der empfohlenen Menge bei 96,53 %. Es wird davon ausgegangen, dass sich aufgrund der Schwere der Erkrankung und der lebensbedrohlichen Umstände die Einnahme-Compliance unter nicht kontrollierten Bedingungen ähnlich entwickelt wie unter Studienbedingungen.

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

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

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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

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

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

Die Angaben zur Behandlungsdauer (Abschnitt 3.3.1) und zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel Nintedanib (Abschnitt 3.3.2) basieren auf der aktuellen Fachinformation von Ofev[®].

Grundlagen für die Berechnung der Arzneimittelkosten (Abschnitte 3.3.3 bis 3.3.5) sind der IFA-Meldung entnommen (Informationsstelle für Arzneispezialitäten - IFA GmbH, 2015). Es wurden die gesetzlich geforderten Rabatte berücksichtigt. Für die Berechnung der labormedizinischen Leistungen wurde der aktuelle einheitliche Bewertungsmaßstab herangezogen (Kassenärztliche Bundesvereinigung, 2015).

Angaben zu Versorgungsanteilen wurden relevanten Publikationen und Übersichtsarbeiten zu Grunde gelegt. Zudem wurden Angaben aus vorherigen Bewertungsverfahren und den klinischen Studien im Anwendungsgebiet entnommen.

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 2014a. Eigene Berechnungen zu Prävalenz, Inzidenz, Zielpopulation und Kosten der Nintedanib-Therapie.
- [2] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG 2014b. SCE-Supplement Phase-III Studien 1199.32 und 1199.34 (gepoolt).
- [3] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG 2015. Fachinformation Ofev.
- [4] European Commission (EC). 2015. *Community register of medicinal products for human use - Ofev* [Online]. Available: <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h979.htm> [Accessed 27.01.2015].
- [5] Informationsstelle für Arzneispezialitäten - IFA GmbH 2015. IFA-Auftragsbestätigung.
- [6] Kassenärztliche Bundesvereinigung. 2015. *Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EMB) - 1. Quartal 2015* [Online]. Berlin;. Available: http://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_Stand_1_Quartal_2015.pdf [Accessed 15.01.2015].
- [7] Nwaru, B. I., Hickstein, L., Panesar, S. S., Roberts, G., Muraro, A., Sheikh, A., Allergy, E. F. & Anaphylaxis Guidelines, G. 2014. Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*, 69, 992-1007.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

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

Die folgenden Informationen zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Fachinformation von Ofev[®] entnommen (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2015).

Anforderungen an die Diagnostik

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

Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen

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

Anforderungen an die Infrastruktur, Lagerung und Entsorgung

Ofev[®] darf nicht über 25 C gelagert werden.

Ofev[®] ist in der Originalverpackung aufzubewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Die Haltbarkeit von Ofev[®] beträgt drei Jahre.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend der deutschen Anforderungen zu beseitigen.

Anforderungen an die Art der Anwendung und Dauer der Behandlung

Art der Anwendung

Die empfohlene Dosis beträgt 150 mg Nintedanib zweimal täglich, die im Abstand von ca. 12 Stunden jeden Tag etwa zur gleichen Tageszeit eingenommen wird. Die Kapsel soll im Ganzen mit Wasser und zu einer Mahlzeit eingenommen werden.

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

Dosisanpassungen

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

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

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

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

Nierenfunktionsstörung

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

Leberfunktionsstörung

Nintedanib wird überwiegend biliär/fäkal ausgeschieden (> 90 %). Eine Anpassung der Anfangsdosis bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung ist auf der Grundlage klinischer Daten nicht erforderlich (Child Pugh A). Die Sicherheit und Wirksamkeit von Nintedanib wurden bei Patienten mit als Child Pugh B und C klassifizierter eingeschränkter Leberfunktion nicht untersucht. Daher wird die Behandlung mit Ofev[®] bei Patienten mit mittelschwerer (Child Pugh B) und schwerer (Child Pugh C) Leberfunktionsstörung nicht empfohlen.

Kinder und Jugendliche

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

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Nintedanib, Erdnuss oder Soja oder einen der sonstigen Bestandteile.

Kurz- oder Langfristige Überwachungs- und Vorsichtsmaßnahmen

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Diarrhoe

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

Übelkeit und Erbrechen

Übelkeit und Erbrechen waren häufig berichtete gastrointestinale Nebenwirkungen. Bei den meisten Patienten, die an Übelkeit und Erbrechen litten, waren diese Ereignisse von leichter bis mittelschwerer Intensität. Übelkeit führte bei 2,0 % der Patienten zum Abbruch der Behandlung mit Nintedanib. Erbrechen führte bei 0,8 % der Patienten zum Behandlungsabbruch.

Wenn die Symptome trotz entsprechender unterstützender Therapiemaßnahmen (einschließlich einer antiemetischen Therapie) anhalten, kann eine Dosisreduktion oder eine Unterbrechung der Behandlung erforderlich sein. Die Behandlung mit Ofev[®] kann mit einer reduzierten Dosis (100 mg zweimal täglich) oder der vollen Dosis (150 mg zweimal täglich) wieder aufgenommen werden. Bei anhaltenden schweren Symptomen sollte die Therapie mit Ofev[®] abgebrochen werden.

Leberfunktion

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ofev[®] wurden bei Patienten mit mittelschwerer (Child Pugh B) und schwerer (Child Pugh C) Leberfunktionsstörung nicht untersucht. Daher wird die Behandlung mit Ofev[®] bei solchen Patienten nicht empfohlen.

Die Einnahme von Nintedanib war mit einer Erhöhung der Leberenzyme (ALT, AST, alkalische Phosphatase (ALKP), Gamma-Glutamyltransferase (γ -GT)) assoziiert, wobei das Risiko bei Frauen möglicherweise höher ist. Die Erhöhungen der Transaminasen waren nach Dosisreduktion oder Unterbrechung der Therapie reversibel. Die Einnahme von Nintedanib war außerdem mit Bilirubinerhöhungen assoziiert. Die Lebertransaminasen- und Bilirubinspiegel sollten vor Beginn einer Behandlung mit Ofev[®] und anschließend periodisch (z. B. bei jedem Patientenbesuch) oder, wenn klinisch indiziert, überprüft werden. Wenn Transaminaseerhöhungen (AST oder ALT) von $> 3 \times$ ULN gemessen werden, wird eine Dosisreduktion oder Unterbrechung der Therapie mit Ofev[®] empfohlen, und der Patient sollte engmaschig überwacht werden. Nach Rückgang der Transaminasen auf das Ausgangsniveau kann die Behandlung mit Ofev[®] in der vollen Dosis (150 mg zweimal täglich) wieder aufgenommen oder zunächst wieder mit einer reduzierten Dosis (100 mg zweimal täglich) begonnen werden, die anschließend auf die volle Dosis erhöht werden kann. Bei jeglichen Erhöhungen von Leberwerten, die mit klinischen Anzeichen oder Symptomen einer Leberschädigung, z. B. Gelbsucht, einhergehen, sollte die Behandlung mit Ofev[®] dauerhaft abgesetzt werden. Andere Ursachen der Leberenzym erhöhungen sollten abgeklärt werden.

Blutungen

Eine Hemmung des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktorrezeptors (vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR) ist möglicherweise mit einem erhöhten Blutungsrisiko verbunden. In den INPULSIS-Studien mit Ofev[®] war der Prozentsatz der Patienten mit Blutungsereignissen im Ofev[®]-Behandlungsarm geringfügig höher (10,3 %) als im Placebo-Arm (7,8 %). Nicht schwerwiegende Epistaxis stellte das häufigste Blutungsereignis dar. Die Häufigkeit schwerwiegender Blutungsereignisse war in beiden Behandlungsgruppen gering und vergleichbar (Placebo: 1,4 %; Ofev[®]: 1,3 %).

Patienten mit bekanntem Blutungsrisiko, einschließlich Patienten mit erblich bedingter Blutungsneigung oder Patienten, die eine Vollantikoagulation erhalten, wurden in die INPULSIS-Studien nicht eingeschlossen. Daher sollten diese Patienten nur dann mit Ofev[®] behandelt werden, wenn der voraussichtliche Nutzen das mögliche Risiko überwiegt.

Arterielle thromboembolische Ereignisse

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

Venöse Thromboembolie

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

Gastrointestinale Perforationen

In den INPULSIS-Studien wurde bei den mit Nintedanib behandelten Patienten kein erhöhtes Risiko für eine gastrointestinale Perforation beobachtet. Bedingt durch den Wirkmechanismus von Nintedanib könnten Patienten ein erhöhtes Risiko für eine gastrointestinale Perforation haben. Besondere Vorsicht ist bei der Behandlung von Patienten mit vorangegangenen abdominalchirurgischen Eingriffen geboten. Mit der Einnahme von Ofev[®] sollte frühestens 4 Wochen nach einer Bauchoperation begonnen werden. Die Therapie mit Ofev[®] sollte bei Patienten, die eine gastrointestinale Perforation entwickeln, dauerhaft abgesetzt werden.

Hypertonie

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

Komplikationen bei der Wundheilung

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

Gleichzeitige Gabe mit Pirfenidon

Die gleichzeitige Behandlung mit Nintedanib und Pirfenidon wurde in einer Studie mit Parallelgruppendesign bei japanischen Patienten mit IPF untersucht. Vierundzwanzig Patienten wurden 28 Tage lang mit zweimal täglich 150 mg Nintedanib behandelt (dreizehn Patienten erhielten Nintedanib zusätzlich zur langfristigen Behandlung mit Standarddosen von Pirfenidon; elf Patienten erhielten nur Nintedanib). Aufgrund der kurzen Dauer der gleichzeitigen Exposition und der geringen Patientenzahl wurde das Nutzen-Risiko-Verhältnis der gleichzeitigen Gabe mit Pirfenidon nicht ermittelt.

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

Im klinischen Studienprogramm wurden unter Nintedanib keine Anzeichen einer QT-Verlängerung beobachtet. Da einige andere TKI bekanntlich eine Wirkung auf das QT-Intervall ausüben, ist bei der Gabe von Nintedanib an Patienten, die eine frequenzkorrigierte QT-Verlängerung (QTc; corrected QT); entwickeln können, Vorsicht geboten.

Allergische Reaktion

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

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

Durchführung spezielle Notfallmaßnahmen

Überdosierung

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

Interaktionen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Interaktionen

P-Glykoprotein (P-gp)

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

Starke P-gp-Induktoren (z. B. Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin oder Johanniskraut) können die Plasmaspiegel von Nintedanib verringern. Die Wahl einer anderen Begleitmedikation, die kein oder ein minimales P-gp-Induktionspotenzial besitzt, sollte in Betracht gezogen werden.

Cytochrom-P- (CYP)-Enzyme

Die Biotransformation von Nintedanib erfolgt nur in geringem Umfang über CYP-Stoffwechselwege. Nintedanib und dessen Metabolite, der freie Säureanteil BIBF 1202 und dessen Glucuronid, zeigten in präklinischen Studien keine Inhibition oder Induktion von CYP-Enzymen (Modul 5, Abschnitt 5.2). Die Wahrscheinlichkeit von Arzneimittelwechselwirkungen mit Nintedanib basierend auf dem CYP-Metabolismus wird daher als gering eingestuft.

Gleichzeitige Gabe mit anderen Arzneimitteln

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

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption

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

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Ofev[®] bei Schwangeren vor. Präklinische tierexperimentelle Studien haben jedoch für diesen Wirkstoff eine Reproduktionstoxizität gezeigt. Da Nintedanib auch beim Menschen fetale Schäden verursachen kann, darf es während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Patientinnen sollten angewiesen werden, ihren Arzt oder Apotheker zu informieren, falls sie während der Therapie mit Ofev[®] schwanger werden.

Wenn die Patientin während der Behandlung mit Ofev[®] schwanger wird, sollte sie über die potenzielle Gefahr für den Fetus aufgeklärt werden. Der Abbruch der Behandlung mit Ofev[®] sollte in Betracht gezogen werden.

Stillzeit

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

Fertilität

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

NebenwirkungenZusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die nachfolgende Tabelle ist eine Zusammenfassung der Nebenwirkungen nach MedDRA-Systemorganklassen (SOC) und Häufigkeitskategorie.

Tabelle 3-19 fasst die Häufigkeiten der unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) zusammen, die in der Nintedanib-Gruppe (638 Patienten) berichtet wurden, gepoolt aus den beiden 52-wöchigen, Placebo-kontrollierten klinischen Phase III-Studien.

Bei den Häufigkeitsangaben zu UAW werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 3-19: Zusammenfassung der UAW nach Häufigkeitskategorie

Häufigkeit Systemorganklasse	Sehr häufig ($\geq 1/10$)	Häufig ($\geq 1/100 < 1/10$)	Gelegentlich ($\geq 1/1.000 < 1/100$)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Gewichtsverlust, Appetitverlust	
Gefäßerkrankungen			Hypertonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhoe, Übelkeit, Bauchschmerzen	Erbrechen	
Leber- und Gallenerkrankungen	Leberenzym erhöht	ALT erhöht AST erhöht γ -GT erhöht	Hyperbilirubinämie, ALKP im Blut erhöht

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen*Diarrhoe*

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

Erhöhte Leberenzyme

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

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

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

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

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

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

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

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

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren ein für das zu 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.

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

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

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

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Der Risk-Management-Plan (RMP) ist Bestandteil der Zulassungsunterlagen und sieht folgende Maßnahmen zur Risikominimierung vor (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2014, European Medicines Agency, 2015):

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 3-20 fasst die geplanten Maßnahmen zur Risikominimierung der wichtigen identifizierten und potentiellen Risiken zusammen:

Tabelle 3-20: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung (Risk-Management-Plan)

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken		
Durchfall	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch Kennzeichnung (Summary of Product Characteristics (SmPC) Abschnitte 4.2, 4.4, 4.8, 4.9 und 5.3).	keine
Leberenzym- und Bilirubinerhöhung	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch Kennzeichnung (SmPC Abschnitte 4.2, 4.4, 4.8, 4.9, 5.2 und 5.3).	keine
Wichtige potentielle Risiken		
Venöse Thromboembolie Arterielle Thromboembolie	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch Kennzeichnung (SmPC Abschnitt 4.4)	keine
Blutungen	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch Kennzeichnung (SmPC Abschnitt 4.4)	keine
Perforation (gastrointestinal und nicht-gastrointestinal)	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch Kennzeichnung (SmPC Abschnitt 4.4)	keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Leberversagen	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch Kennzeichnung (SmPC Abschnitt 4.2, 4.4)	keine
Behandlung von Schwangeren und Teratogenität	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch Kennzeichnung (SmPC Abschnitt 4.6, 5.3)	keine
Herzversagen	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten (SmPC Abschnitt 4.4)	keine
QT-Zeit Verlängerung	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch Kennzeichnung (SmPC Abschnitt 5.1)	keine
Fehlende Informationen		
Behandlung von Patienten mit Leberfunktionsstörungen (Child Pugh B/C)	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch Kennzeichnung (SmPC Abschnitt 4.2, 4.4, 4.8, 5.2)	Zusätzliche Studie 1199.200: zur Informations-generierung hinsichtlich der Pharmakokinetik und Sicherheit von Ofev [®] bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen (RMP: P III. Tabelle 2)
Behandlung von Patienten mit dunkler Hautfarbe/Afro-Amerikaner	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch Kennzeichnung (SmPC Abschnitt 5.2)	keine
Behandlung von Patienten mit Wundheilungsstörungen	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch Kennzeichnung (SmPC Abschnitt 4.4)	keine
Behandlung von Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen oder Dialysepflichtigkeit	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch Kennzeichnung (SmPC Abschnitt 4.2)	keine
Behandlung von Patienten mit Vollantikoagulation	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch Kennzeichnung (SmPC Abschnitt 4.4)	keine
Interaktion von Ofev [®] mit hormonellen Kontrazeptiva	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch Kennzeichnung (SmPC Abschnitt 4.6)	keine
Gleichzeitige Behandlung mit	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch Kennzeichnung	Open label Studie hinsichtlich der Arzneimittelinteraktion mit

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Pirfenidon	(SmPC Abschnitt 4.4, 5.2)	Pirfenidon bei Patienten IPF
Behandlung von Frauen während der Stillzeit	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch Kennzeichnung (SmPC Abschnitt 4.6, 5.3)	keine
Quelle: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2014, European Medicines Agency, 2015)		

Tabelle 3-21: Zusätzlich geforderte Pharmakovigilanz Aktivitäten - laufende oder geplante Pharmakovigilanz-Studien

Studie/Aktivität Titel, Studiennummer	Geplante Meilensteine	Sicherheitsanliegen	Report
1199.200 Nintedanib bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen	Studienbeginn und Einschluss des ersten Patienten: Nov. 2014 Letzter Patienteneinschluss: Nov. 2015 Database lock: Jan. 2016	Fehlende Informationen: Sicherheit und Pharmakokinetik von Patienten mit Leberfunktionsstörungen	Archivierung des Reports: Mai 2016
Studie 1199.XXX- open-label Arzneimittel Interaktionsstudie zur Bewertung der Pharmakokinetik von Nintedanib und Pirfenidon bei Patienten mit IPF	Noch zu bestimmen	Fehlende Informationen: Gleichzeitige Behandlung von Patienten mit IPF mit Pirfenidon und Nintedanib	Archivierung des Reports: 4. Quartal 2016
Quelle: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2014, European Medicines Agency, 2015)			

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

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

3.4.5 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 European Medicines Agency (europäischen Arzneimittelbehörde) zu Nintedanib (Ofev[®]) entnommen (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2015, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2014, European Medicines Agency, 2015).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

- [1] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG 2014. EU-Risk-Management-Plan.
- [2] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG 2015. Fachinformation Ofev.
- [3] European Medicines Agency 2015. European Public Assessment Report.