

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Nintedanib (Ofev®)

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 14.02.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	24
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	27
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	29

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-7: Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen von Nintedanib.....	14
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	27
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28
Tabelle 1-13: Empfehlung zur Dosis und reduzierten Dosis von Ofev [®] in Milligramm (mg) nach Körpergewicht in Kilogramm (kg) bei pädiatrischen Patienten im Alter von 6 bis 17 Jahren.....	29

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
6-MWT	6-Minuten Gehetest (6-Minute Walk Test)
ALAT	Asociación Latinoamericana de Tórax
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATS	American Thoracic Society
BMI	Body-Mass-Index
Boehringer Ingelheim	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
BSC	Best Supportive Care
ChILD	Interstitielle Lungenerkrankung im Kindesalter (Childhood Interstitial Lung Disease)
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	Europäische Arzneimittel Agentur (European Medicines Agency)
ERS	European Respiratory Society
FVC	Forcierte Vitalkapazität (Forced Vital Capacity)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
ILD	Interstitielle Lungenerkrankung (Interstitial Lung Disease)
Inf	Unendlich (Infinity)
IPF	Idiopathische Lungenfibrose (Idiopathic Pulmonary Fibrosis)
JRS	Japanese Respiratory Society
KI	Konfidenzintervall
MAP	meta-analytic-predictive
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (Medical Dictionary for Regulatory Activities)
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
N.B.	Nicht berechenbar
n.b.	Nicht berechnet

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
PedsQL™	Pädiatrischer Lebensqualitäts Fragebogen (Pediatric Quality of Life Questionnaire)
PF-ILD	Progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankung (Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease)
PIP	Pädiatrischer Prüfplan (Paediatric Investigation Plan)
PPF	Progrediente pulmonale Fibrose
PT	Preferred Term nach MedDRA
RR	Relatives Risiko (Risk Ratio)
SE	Standardfehler (Standard Error)
SOC	System Organ Class nach MedDRA
SpO ₂	Sauerstoffsättigung (Oxygen Saturation)
SSc	Systemische Sklerose (Systemic Sclerosis)
SSc-ILD	Interstitielle Lungenerkrankung bei systemischer Sklerose (Systemic Sclerosis-associated Interstitial Lung Disease)
SUE	Schwerwiegendes UE
TSAP	Statistischer Analyseplan (Trial Statistical Analysis Plan)
UE	Unerwünschtes Ereignis
UIP	Gewöhnliche interstitielle Lungenentzündung (Usual interstitial Pneumonia)
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. 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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Anschrift:	Binger Straße 173 55216 Ingelheim am Rhein Deutschland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Boehringer Ingelheim International GmbH
Anschrift:	Binger Straße 173 55216 Ingelheim am Rhein Deutschland

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Nintedanib
Handelsname:	Ofev®
ATC-Code:	L01EX09
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	32728
Pharmazentralnummer (PZN)	PZN 18453481 PZN 18453498 PZN 10991894 PZN 10991902 PZN 19058723
ICD-10-GM-Code	M34.8: Sonstige Formen der systemischen Sklerose J70.1: Chronische und sonstige Lungenbeteiligung bei Strahleneinwirkung J70.3: Chronische arzneimittelinduzierte interstitielle Lungenkrankheiten J68.4: Chronische Krankheiten der Atmungsorgane durch chemische Substanzen, Gase, Rauch und Dämpfe J84.90: Interstitielle Lungenkrankheit, nicht näher bezeichnet: Ohne Angabe einer akuten Exazerbation J84.80: Sonstige näher bezeichnete interstitielle Lungenkrankheiten: Ohne Angabe einer akuten Exazerbation J84.10: Sonstige interstitielle

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	Lungenkrankheiten mit Fibrose: Ohne Angabe einer akuten Exazerbation
Alpha-ID	M34.8: I10932: Scleroedema adultorum J70.1: I18927: Lungenfibrose durch Bestrahlung J70.3: I5278: Chronische arzneimittelinduzierte interstitielle Lungenkrankheit J68.4: I86077: Chronische Lungenfibrose durch Einatmen von Dampf J84.90: I111403: Interstitielle Lungenkrankheit J84.80: I125489: Interstitielle Lungenerkrankung durch ABCA3-Mangel J84.10: I14551: Chronische Lungenfibrose

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Ofev wird angewendet bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren zur Behandlung von klinisch signifikanten progredient fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen (ILD) (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1). Ofev wird angewendet zur Behandlung einer interstitiellen Lungenerkrankung bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren* mit systemischer Sklerose (SSc-ILD).	12.02.2025	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. *Wortlaut der Fachinformation: „Ofev wird angewendet zur Behandlung einer interstitiellen Lungenerkrankung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren mit systemischer Sklerose (SSc-ILD).“ Im Anwendungsgebiet der SSc-ILD wird in diesem Dossier ausschließlich auf die Erweiterung für Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren Bezug genommen.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Ofev wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung der idiopathischen Lungenfibrose (IPF).	15.01.2015
Ofev wird außerdem angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung anderer chronischer progredient fibrosierender interstitieller Lungenerkrankungen (ILDs)	13.07.2020
Ofev wird angewendet zur Behandlung einer interstitiellen Lungenerkrankung bei Erwachsenen mit systemischer Sklerose (SSc-ILD)*	17.04.2020
<p>*Wortlaut der Fachinformation: „Ofev wird angewendet zur Behandlung einer interstitiellen Lungenerkrankung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren mit systemischer Sklerose (SSc-ILD).“ Im Anwendungsgebiet der SSc-ILD wird in diesem Dossier ausschließlich auf die Erweiterung für Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren Bezug genommen.</p> <p>ILD: Interstitielle Lungenerkrankung (Interstitial Lung Disease); IPF: Idiopathische Lungenfibrose (Idiopathic Pulmonary Fibrosis); SSc-ILD: Interstitielle Lungenerkrankung bei systemischer Sklerose (Systemic Sclerosis-associated Interstitial Lung Disease)</p>	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit klinisch signifikanten progredient fibrosierenden ILD	Best Supportive Care (BSC)
	Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit SSc-ILD	Best Supportive Care (BSC)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren.

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Für das Anwendungsgebiet der fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren wurde von der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Boehringer Ingelheim) keine Beratung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) angefordert.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für die Nutzenbewertung von Nintedanib in den Anwendungsgebieten der fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen bei Erwachsenen hat der G-BA jeweils folgende zweckmäßige Vergleichstherapien (zVT) bestimmt:

Erwachsene Patienten mit anderen chronischen PF-ILD (Beschluss vom 04.02.2021):

- Best Supportive Care (BSC)

Erwachsene Patienten mit interstitieller Lungenerkrankung mit systemischer Sklerose (SSc-ILD) (Beschluss vom 04.02.2021):

- Best Supportive Care (BSC)

Der G-BA erläutert in den Tragenden Gründen zu diesen Nutzenbewertungen, dass als BSC eine Therapie verstanden wird, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Da in Bezug auf die Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet der fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen bei Kindern und Jugendlichen vergleichbare Voraussetzungen vorliegen wie für die Anwendungsgebiete der anderen chronischen PF-ILD sowie SSc-ILD bei erwachsenen Patientinnen und Patienten und seither keine weiteren Therapien für Kinder und Jugendliche zugelassen wurden, wird von der Übertragbarkeit der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC auf die beiden vorliegenden Teilanwendungsgebiete bei Kindern und Jugendlichen ausgegangen.

Wie vom G-BA in der Niederschrift vom 08.10.2014 zum Beratungsgespräch zu Nintedanib (Ofev®) in IPF erläutert, können grundsätzlich für die Nutzenbewertung von Nintedanib gegenüber BSC-Studien berücksichtigt werden, die Nintedanib in der Monotherapie oder in Kombination mit BSC mit einer Behandlung mit BSC allein vergleichen. Die Anforderungen des G-BA an die im Vergleichsarm zur adäquaten Umsetzung von BSC zur Verfügung stehenden Therapien ist in der Studie InPedILD® erfüllt.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Die Bewertung des Zusatznutzens von Nintedanib wird in den beiden Teilanwendungsgebieten vorgenommen:

- A1: Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit klinisch signifikanten progredient fibrosierenden ILD: Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Nintedanib gegenüber der zVT BSC begründet sich auf der pädiatrischen Studie InPedILD[®] sowie dem Transfer der Evidenz aus dem Anwendungsgebiet der anderen chronischen PF-ILD bei erwachsenen Patientinnen und Patienten auf die pädiatrische Population.
- A2: Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit SSc-ILD: Es liegen keine Ergebnisse vor, die eine Beschreibung des Zusatznutzens ermöglichen. Der Zusatznutzen in diesem Teilanwendungsgebiet lässt sich somit nicht belegen.

Die folgende Ableitung des Zusatznutzens beschränkt sich auf das Teilanwendungsgebiet der Kinder und Jugendlichen mit klinisch signifikanten progredient fibrosierenden ILD. Die Ergebnisse der pädiatrischen Studie InPedILD[®] sind in Tabelle 1-7 dargestellt; die Ableitung des Zusatznutzens anhand des Evidenztransfers wird nachfolgend diskutiert.

Tabelle 1-7: Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen von Nintedanib

Endpunkt	Nintedanib vs. BSC n/N (%) Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert
Mortalität	
Tod	
Zeit bis zum Tod, unabhängig von der Ursache	0/26 (0%) vs. 0/13 (0%) HR: n.b.
Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation oder Tod (als Mortalitäts-assoziierter Endpunkt): Ergebnisse siehe Morbidität	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Nintedanib vs. BSC n/N (%) Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert
Morbidität	
FVC	
Absolute FVC-Zunahme um $\geq 5\%$ (% des Sollwertes) zu Woche 24	5/23 (21,7%) vs. 0/12 (0%) RR: N.B.
Absolute FVC-Zunahme um $\geq 10\%$ (% des Sollwertes) zu Woche 24	1/23 (4,3%) vs. 0/12 (0%) RR: N.B.
Absolute Veränderung der FVC in % des Sollwertes bis Woche 24	N=23 vs. N=12 Adjustierte MWD: 1,2052 [-3,3966; 5,8070]; 0,5962
Absolute Veränderung des FVC z-Scores bis Woche 24	N=23 vs. N=12 Adjustierte MWD: 0,089 [-0,299; 0,477]; 0,6434
SpO₂	
Absolute Zunahme der SpO ₂ ohne körperliche Anstrengung um $>4\%$ zu Woche 24	1/7 (14,3%) vs. 0/2 (0%) RR: N.B.
Absolute Veränderung der SpO ₂ ohne körperliche Anstrengung bis Woche 24	N=24 vs. N=12 Adjustierte MWD: 2,31 [-0,39; 5,02]; 0,0908
Absolute Veränderung der SpO ₂ unter Belastung bis Woche 24	N=18 vs. N=10 Adjustierte MWD: 0,03 [-4,72; 4,77]; 0,9913
Akute Exazerbation	
Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation oder Tod über 24 Wochen	1/26 (3,9%) vs. 0/13 (0%) HR: n.b.
Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation über 24 Wochen	1/26 (3,9%) vs. 0/13 (0%) HR: n.b.
Hospitalisierung	
Zeit bis zur ersten respiratorisch-bedingten Hospitalisierung über 24 Wochen	2/26 (7,7%) vs. 0/13 (0%) HR: n.b.
6-MWT	
Absolute Veränderung der Gehstrecke im 6-MWT bis Woche 24	N=21 vs. N=11 Adjustierte MWD: 7,2 [-50,7; 65,0]; 0,8012
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
PedsQL™	
Verbesserung des PedsQL™ um $\geq 4,4$ Punkte (Patientenfragebogen)	11/21 (52,4%) vs. 8/11 (72,7%) RR: 0,73 [0,43; 1,24]; 0,2374
Verbesserung des PedsQL™ um ≥ 15 Punkte (Patientenfragebogen)	4/21 (19,0%) vs. 1/11 (9,1%) RR: 1,56 [0,19; 12,66]; 0,6756
Verschlechterung des PedsQL™ um $\geq 4,4$ Punkte (Patientenfragebogen)	2/21 (9,5%) vs. 2/11 (18,2%) RR: 0,83 [0,15; 4,53]; 0,8322
Verschlechterung des PedsQL™ um ≥ 15 Punkte (Patientenfragebogen)	0/21 (0%) vs. 1/11 (9,1%) RR: N.B.
Verbesserung des PedsQL™ um $\geq 4,4$ Punkte (Elternfragebogen)	10/21 (47,6%) vs. 6/11 (54,5%) RR: 0,82 [0,44; 1,54]; 0,5387

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Nintedanib vs. BSC n/N (%) Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert
Verbesserung des PedsQL™ um ≥ 15 Punkte (Elternfragebogen)	5/21 (23,8%) vs. 0/11 (0%) RR: N.B.
Verschlechterung des PedsQL™ um $\geq 4,4$ Punkte (Elternfragebogen)	4/21 (19,0%) vs. 1/11 (9,1%) RR: 2,51 [0,29; 21,40]; 0,4013
Verschlechterung des PedsQL™ um ≥ 15 Punkte (Elternfragebogen)	2/21 (9,5%) vs. 0/11 (0%) RR: N.B.
Absolute Veränderung des PedsQL™ bis Woche 24 (Patientenfragebogen)	N=21 vs. N=11 adjustierte MWD: 1,030 [-5,848; 7,908]; 0,7613
Absolute Veränderung des PedsQL™ bis Woche 24 (Elternfragebogen)	N=21 vs. N=11 adjustierte MWD: -0,13 [-8,975; 8,707]; 0,9755
Unerwünschte Ereignisse	
Gesamtraten	
Gesamtrate UE	22/26 (84,6%) vs. 11/13 (84,6%) RR: 1,00 [0,74; 1,60]; 1,0000 ^a
Gesamtrate SUE	2/26 (7,7%) vs. 1/13 (7,7%) RR: 1,00 [0,10; 27,11]; 1,0000 ^a
Gesamtrate UE, die zum Therapieabbruch führten	2/26 (7,7%) vs. 0/13 (0%) RR: Inf [0,20; Inf]; 0,4373 ^a
UE von besonderem Interesse, Safety Topics, Diarrhö, sowie UE nach SOC und PT	
UE von besonderem Interesse	
Es gab keine statistisch signifikanten Ereignisse	
Safety Topics	
Es gab keine statistisch signifikanten Ereignisse	
Diarrhö differenziert nach Schweregrad ^b	
Nicht-schwere Diarrhö assoziierte UE (Grad 1)	6/26 (23,1%) vs. 1/13 (7,7%) RR: 3,00 [0,51; 77,09]; 0,3665
Nicht-schwere Diarrhö assoziierte UE (Grad 2)	3/26 (11,5%) vs. 1/13 (7,7%) RR: 1,50 [0,17; 38,59]; 0,8713
Schwere Diarrhö assoziierte UE (Grad ≥ 3)	0/26 (0%) vs. 0/13 (0%) RR: N.B.
UE nach SOC und PT	
Bei den UE nach SOC und PT traten ebenfalls keine statistisch signifikanten Ereignisse auf.	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Nintedanib vs. BSC n/N (%) Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert
Andere Sicherheitsendpunkte	
Absolute Veränderung des Height-for-Age z-Scores	N=22 vs. N=12 adjustierte MWD: -0,016 [-0,119; 0,087]; 0,7471
Absolute Veränderung des BMI-for-Age z-Scores	N=22 vs. N=12 adjustierte MWD: -0,381 [-0,680; -0,083]; 0,0139
Pathologischer Befund in epiphysealer Wachstumsfuge	2/26 (7,7%) vs. 1/13 (7,7%) RR: 1,00 [0,10; 27,11]; 1,0000 ^a
Pathologischer Befund in zahnärztlicher Untersuchung	5/26 (19,2%) vs. 1/13 (7,7%) RR: 2,50 [0,41; 63,68]; 0,4667 ^a
Pathologischer Befund in zahnärztlicher Bildgebung	9/26 (34,6%) vs. 4/13 (30,8%) RR: 1,13 [0,43; 6,80]; 0,9105 ^a
<p>a: zwei*einseitiger p-Wert basierend auf einem Suissa-Shuster-Z-pooled-Test</p> <p>b: Patientinnen und Patienten wurden jeweils nur einmal mit maximalem Schweregrad berücksichtigt</p> <p>6-MWT: 6-Minuten Gehstest (6-Minute Walk Test); BSC: Best supportive Care; BMI: Body-Mass-Index; FVC: Forcierte Vitalkapazität (Forced Vital Capacity); HR: Hazard Ratio; Inf: unendlich (Infinity); KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (Medical Dictionary for Regulatory Activities); MWD: Mittelwertdifferenz; n: Patienten mit Ereignis; N: Patienten in der Analyse; n.b.: Nicht berechnet; N.B.: Nicht berechenbar; PedsQL™: Pädiatrischer Lebensqualitäts Fragebogen (Pediatric Quality of Life Questionnaire); PT: Preferred Term nach MedDRA; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA; SpO₂: Sauerstoffsättigung (Oxygen Saturation); SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes</p>	

Übertragbarkeit der Evidenz von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche mit fibrosierender ILD

Erkenntnisse über Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten können gemäß der EU-Kinderverordnung (EG) Nr. 1901/2006 und in Anlehnung an das „Reflection Paper on the use of extrapolation in the development of medicines for paediatrics“ der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche übertragen werden. Anhand dieses Konzepts der EMA und den Anforderungen des G-BA lassen sich für den Transfer folgende Voraussetzungen ableiten, die im vorliegenden Fall erfüllt sind (Details siehe Abschnitt 4.4.2 von Modul 4).

- Vergleichbarer Wirkmechanismus: Die zugrundeliegende Pathophysiologie beim fibrotischen Lungenaufbau weist in den histologischen Merkmalen starke Überschneidungen zwischen Erwachsenen und Kindern und Jugendlichen auf (Details siehe Modul 2).
- Vergleichbares Erkrankungsbild: Der fibrosierende Phänotyp der pädiatrischen als auch der erwachsenen ILD ist durch einen chronisch-fibrotischen Prozess sowie ähnlichen klinischen Verlauf gekennzeichnet (Details siehe Abschnitt 3.2 von Modul 3).
- Vergleichbares klinisches Ansprechen auf die Behandlung: Anhand einer Extrapolation des Behandlungseffekts von Nintedanib bei Erwachsenen auf die pädiatrische Population wurde ein vergleichbares klinisches Ausmaß festgestellt.
- Vergleichbare zVT: In der erwachsenen sowie pädiatrischen Population wird der Zusatznutzen gegenüber der zVT BSC bewertet.
- Zusatznutzen bei Erwachsenen: Einen Hinweis für einen geringen Zusatznutzen stellte der G-BA für erwachsene Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet der anderen chronischen PF-ILD fest. (Die bei Erwachsenen häufig auftretende Erkrankungsentität IPF kommt bei Kindern fast nicht vor und wird daher für die Übertragung der Evidenz im Rahmen der Nutzenbewertung nicht herangezogen.)

Ergebnisse zur Wirksamkeit

Hinsichtlich Wirksamkeit wurden in der Studie InPedILD[®] die Endpunkte Forcierte Vitalkapazität (FVC) (in % des Sollwerts bzw. z-Score), Sauerstoffsättigung (SpO₂), akute Exazerbation, respiratorische-bedingte Hospitalisierung, 6-Minuten Gehstest (6-MWT) und der patienten- bzw. elternberichtete Fragebogen PedsQL[™] erhoben. Die Studie InPedILD[®] wurde als explorative Studie mit Fokus auf die Pharmakokinetik (PK) und Sicherheit von Nintedanib bei Kindern und Jugendlichen konzipiert. Wirksamkeitsendpunkte wurden zwar unterstützend erhoben, die Studie war jedoch nicht für statistische Tests in Bezug auf Wirksamkeitsendpunkte gepowert. Zur Beurteilung der Wirksamkeit wurde eine Extrapolation des Behandlungseffekts von Nintedanib bei Erwachsenen auf die pädiatrische Population präspezifiziert, welche Teil des mit der EMA abgestimmten PIP zu Nintedanib ist.

Die adjustierten mittleren Veränderungen (Standardfehler, SE) der FVC in % des Sollwertes lagen in Woche 24 bei 0,3 (1,3) in der Nintedanib-Gruppe und -0,9 (1,8) in der Placebo-Gruppe.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Daraus ergab sich im Behandlungsunterschied eine adjustierte Mittelwertdifferenz (MWD) von 1,2 [95%-KI: -3,4; 5,8], wobei Werte größer 0 zugunsten von Nintedanib sind. Damit einhergehend erreichten 21,7% der Patientinnen und Patienten im Nintedanib-Arm (5 von 23 Patientinnen und Patienten) eine absolute FVC-Zunahme von $\geq 5\%$ (% des Sollwertes) und keiner der Patientinnen und Patienten im Placebo-Arm (0 von 12 Patientinnen und Patienten). Ein Behandlungsunterschied in der Veränderung der FVC zugunsten von Nintedanib gegenüber Placebo wurde auch bei Erwachsenen mit fibrosierender ILD beobachtet.

Zudem wurde eine Stabilisierung der SpO₂ in Ruhe in der Nintedanib-Gruppe im Vergleich zu einem leichten Rückgang in der Placebo-Gruppe (adjustierte mittlere Veränderung [SE] von 0,1% [0,8] gegenüber -2,3% [1,1]) beobachtet. Daraus ergab sich im Behandlungsunterschied eine adjustierte MWD von 2,3 [95%-KI: -0,4; 5,0], wobei Werte größer 0 zugunsten von Nintedanib sind. Die beobachtete Stabilisierung der SpO₂ in Ruhe in der Nintedanib-Gruppe ist konsistent mit der Verbesserung der FVC in % des Sollwerts in eben dieser Gruppe.

Um den Einfluss von Nintedanib auf die Lungenfunktion bei Kindern und Jugendlichen mit fibrosierender ILD mit einer höheren Aussagesicherheit einordnen zu können, wurde im Rahmen des mit der EMA abgestimmten PIP zusätzlich eine Extrapolationsstudie durchgeführt. Hierbei wurden die verfügbaren Daten der erwachsenen Population aus den Anwendungsgebieten fibrosierender ILD (IPF, andere chronische PF-ILD¹ und SSc-ILD) meta-analytisch zusammengefasst, um diese anschließend unter Verwendung eines Bayes'schen Ansatzes mittels meta-analytic-predictive (MAP) Prior formal zur Beurteilung der Wirksamkeit in Kindern und Jugendlichen heranzuziehen. Die Analyse wurde im statistischen Analyseplan (TSAP) präspezifiziert und gemäß Best et al. 2021 (Bayesian dynamic borrowing approach) durchgeführt. Ausgangslage für diese Analyse ist der beobachtete konsistente Effekt in der jährlichen Veränderung der FVC (ml/Jahr) bei Erwachsenen über alle Anwendungsgebiete von Nintedanib hinweg, welche die Extrapolation des Behandlungseffekts von der erwachsenen auf die pädiatrische Population unterstützt. Da bei Kindern und Jugendlichen entwicklungsbedingt von einem Anstieg der Lungenfunktion auszugehen ist, wurde für die Extrapolationsanalyse die Veränderung der FVC in % des Sollwerts herangezogen, da dieser Endpunkt aufgrund der Berücksichtigung von Alter und Körpergröße besser geeignet ist. Entsprechend des doppelblinden Analysezeitraums der Studie InPedILD[®] von 24 Wochen erfolgte die Herleitung des MAP Priors ebenfalls auf Basis des beobachteten Behandlungseffekts zu Woche 24 in den mit Erwachsenen durchgeführten Studien. Die vorab durch ein Experten-Gremium festgelegte Gewichtung der Daten der Erwachsenen von 56% ergab eine mediane Differenz für die Veränderung der FVC in % des Sollwertes zu Woche 24 gegenüber dem Ausgangswert von 1,63 (95% -Glaubwürdigkeitsintervall: -0,69; 3,40). Die entsprechende posteriore Wahrscheinlichkeit einer Überlegenheit von Nintedanib gegenüber Placebo betrug 95,5%, womit das vorgegebene Evidenzniveau von 90% erfüllt wurde. Selbst bei einer niedrigeren Gewichtung der Erwachsenenendaten von nur 10%, wurde immer noch ein einseitiges Evidenzniveau von 80% erreicht. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Behandlung mit

¹ In aktuellen internationalen Leitlinien wie denen der ATS / ERS / JRS / ALAT wird an Stelle von PF-ILD der Begriff der "progredienten pulmonalen Fibrose" (PPF) verwendet.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nintedanib bei Kindern und Jugendlichen mit fibrosierender ILD ebenso wirksam ist. Eine zusätzlich durchgeführte Tipping Point Analyse ergab, dass auch eine geringere Gewichtung der Daten der Erwachsenen zu einem vergleichbaren Ergebnis führt.

Es wurde zudem eine Sensitivitätsanalyse des Bayes'schen Ansatzes mittels MAP Prior durchgeführt unter Ausschluss der erwachsenen Population mit IPF und unter Ausschluss von Patientinnen und Patienten der Studie INBUILD[®] mit einem Fibrosierungsmuster, das ähnlich zu dem einer gewöhnlichen interstitiellen Lungenentzündung ist (UIP-like fibrotic pattern). Für verschiedene Evidenzniveaus haben der ursprüngliche Bayes'sche Ansatz und die jeweilige Sensitivitätsanalyse in Bezug auf den effektiven Stichprobenumfang zu vergleichbaren Ergebnissen geführt.

Für den 6-MWT und den PedsQL[™], die ebenfalls explorativ in der Studie InPedILD[®] erhoben wurden, lassen sich keine Hinweise auf einen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ableiten.

Für die Endpunkte *Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation oder Tod* und *Zeit bis zur ersten respiratorisch-bedingten Hospitalisierung* wurden bis Woche 24 in der Nintedanib-Gruppe eine akute Exazerbation bzw. zwei respiratorisch-bedingte Hospitalisierungen beobachtet, eine davon aufgrund einer Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)-Erkrankung. In der Vergleichsgruppe traten keine Ereignisse auf. Bei Erwachsenen mit anderen chronischen PF-ILD² wurde ein geringer Zusatznutzen für den Endpunkt *Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation oder Tod* von Nintedanib gegenüber Placebo festgestellt.

Aufgrund des zwischen pädiatrischen und erwachsenen Patientinnen und Patienten vergleichbaren Wirkmechanismus und Erkrankungsbildes wird die Übertragbarkeit des Zusatznutzens in der Wirksamkeit bei Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche als gerechtfertigt angesehen; dieser wurde insbesondere im Entgegenwirken der Verschlechterung der Lungenfunktion und in der Verlangsamung des Fortschreitens der Erkrankung beobachtet.

Ergebnisse zur Sicherheit

Insgesamt traten bei 84,6% der Patientinnen und Patienten sowohl im Nintedanib-Arm (22 von 26 Patientinnen und Patienten) als auch im Placebo-Arm (11 von 13 Patientinnen und Patienten) unerwünschte Ereignisse (UE) auf. In beiden Behandlungsarmen lag der Anteil an Patientinnen und Patienten mit einem schwerwiegenden UE (SUE) bei 7,7% (2 von 26 Patientinnen und Patienten im Nintedanib-Arm; 1 von 13 Patientinnen und Patienten im Placebo-Arm). 7,7% der Patientinnen und Patienten hatten im Nintedanib-Arm ein UE, das zum Therapieabbruch führte (2 von 26 Patientinnen und Patienten) und im Placebo-Arm trat kein UE auf, das zum Therapieabbruch führte (0 von 13 Patientinnen und Patienten).

Diarrhö war das häufigste UE im Nintedanib-Arm. Nicht-schwere Diarrhö assoziierte UE (Grad 1 und Grad 2) traten bei insgesamt 34,6% der Patientinnen und Patienten im

² In aktuellen internationalen Leitlinien wie denen der ATS / ERS / JRS / ALAT wird an Stelle von PF-ILD der Begriff der PPF verwendet.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nintedanib-Arm (9 von 26 Patientinnen und Patienten) und bei 15,4% der Patientinnen und Patienten im Placebo-Arm (2 von 13 Patientinnen und Patienten) auf. Schwere UE (\geq Grad 3) wurden in keinem der beiden Behandlungsarmen dokumentiert.

Das Sicherheitsprofil von Nintedanib bei Kindern und Jugendlichen mit fibrosierender ILD deckt sich mit dem Sicherheitsprofil bei Erwachsenen in den Anwendungsgebieten IPF, SSc-ILD und andere chronische PF-ILD³. Die am häufigsten berichteten UE waren gastrointestinale Störungen, insbesondere Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen, welche überwiegend nur leicht oder mäßig ausgeprägt waren. Im Vergleich zu den Erwachsenen war der Anteil der Kinder und Jugendlichen, die an Diarrhö litten, jedoch geringer und es gab bis Woche 24 keine Abbrüche aufgrund von Diarrhö.

Zusammenfassend wurden in der Studie InPedILD[®] keine neuen potenziellen Risiken bei der Anwendung von Nintedanib bei Kindern und Jugendlichen identifiziert. Präspezifizierte potenzielle Risiken in Bezug auf Auswirkungen auf das Gebiss, die Knochen und das Wachstum wurden nicht bestätigt. Die Ergebnisse zur Sicherheit von Nintedanib in der Anwendung bei pädiatrischen und erwachsenen Patientinnen und Patienten sind somit insgesamt vergleichbar.

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit klinisch signifikanten progredient fibrosierenden ILD	Ja
	Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit SSc-ILD	Nein
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. ILD: Interstitielle Lungenerkrankung (Interstitial Lung Disease); SSc-ILD: Interstitielle Lungenerkrankung bei systemischer Sklerose (Systemic Sclerosis-associated Interstitial Lung Disease)		

³ In aktuellen internationalen Leitlinien wie denen der ATS / ERS / JRS / ALAT wird an Stelle von PF-ILD der Begriff der PPF verwendet.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Der Nutzenbewertung von Nintedanib im vorliegenden Anwendungsgebiet liegt die randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde, multizentrische Phase-III-Studie InPedILD[®] zugrunde. Entsprechend der nach 5. Kapitel § 5 Abs. 6 Satz 4 Verfahrensordnung vorgenommenen Klassifizierung der Evidenzstufen ergibt sich daraus ein Nachweis des Evidenzlevels Ib. Insgesamt adressiert die als PK- und Sicherheitsstudie angelegte Studie InPedILD[®] die vorliegende Fragestellung für Teilanwendungsgebiet A1, Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit klinisch signifikanten progredient fibrosierenden ILD (Details siehe Modul 4 Abschnitt 4.2.1). Da die Aussagekraft der Nachweise zur Wirksamkeit und Sicherheit jedoch aufgrund der Studiengröße limitiert ist, erfolgt einer Übertragung der Evidenz zur Anwendung von Nintedanib bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fibrosierender ILD auf die pädiatrische Population.

Alle Kriterien zur Übertragung der Daten von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche im Rahmen eines Evidenztransfers werden für das vorliegende Anwendungsgebiet als erfüllt erachtet (siehe oben unter *Übertragbarkeit der Evidenz von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche mit fibrosierender ILD* sowie Modul 4 Abschnitt 4.4.2). Die EMA sieht dementsprechend auf Basis der Studie InPedILD[®] unter Berücksichtigung der Evidenz zur Anwendung von Nintedanib bei Erwachsenen das positive Nutzen-Risiko-Verhältnis von Nintedanib bei Kindern und Jugendlichen bestätigt.

Auch im Hinblick auf die Nutzenbewertung sieht Boehringer Ingelheim die Voraussetzungen für die Anerkennung eines Zusatznutzens von Nintedanib im Teilanwendungsgebiet A1 auf Basis eines Evidenztransfers als gegeben. Für die Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit anderen chronischen PF-ILD stellt der G-BA mit Beschluss vom 04.02.2021 einen Hinweis für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zVT BSC fest, was auch bei Kindern und Jugendlichen die zVT darstellt.

Da somit nicht nur die Zulassung aufgrund der Übertragung von Evidenz ausgesprochen wurde, sondern auch die Übertragung der Evidenz nach dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse im Hinblick auf die Nutzenbewertung zulässig und begründet ist, kann ein Zusatznutzen nach § 5 Abs. 5a AM-NutzenV anerkannt werden.

Für Nintedanib lässt sich somit auf Basis eines Evidenztransfers ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** in der Anwendung bei Kindern und Jugendlichen im

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Alter von 6 bis 17 Jahren mit klinisch signifikanten progredient fibrosierenden ILD (**Teilanwendungsgebiet A1**) ableiten.

Für Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit SSc-ILD lässt sich kein Zusatznutzen ableiten. Der Zusatznutzen für **Teilanwendungsgebiet A2** ist somit **nicht belegt**.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Das vorliegende Anwendungsgebiet von Nintedanib (Ofev[®]) bezieht sich auf die Behandlung von fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen (ILD) bei Kindern und Jugendlichen. Gemäß Fachinformation ist Nintedanib angezeigt zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren mit klinisch signifikanten progredient fibrosierenden ILD sowie Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren mit SSc-ILD, woraus sich für die Nutzenbewertung die folgenden beiden Teilanwendungsgebiete ableiten lassen:

- Teilanwendungsgebiet A1: Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit klinisch signifikanten progredient fibrosierenden ILD.
- Teilanwendungsgebiet A2: Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit SSc-ILD. (Für Erwachsene mit SSc-ILD erfolgte bereits eine Nutzenbewertung durch den G-BA.)

Interstitielle Lungenerkrankungen im Kindesalter (chILD) umfassen ein Spektrum von Erkrankungen der Lunge, die mit einer Fibrosierung einhergehen können, wie die klinisch signifikanten progredient fibrosierenden ILD und die ILD bei SSc. Als fibrosierende Ausprägungen einer ILD werden irreversible Vernarbungsprozesse der Lunge beschrieben, die zu einer Beeinträchtigung der Lungenfunktion mit Störungen des Gasaustausches bis hin zu Lungenversagen führen können. Damit ist die fibrosierende ILD eine schwerwiegende und potenziell lebensbedrohliche Erkrankung, welche durch eine hohe Krankheitslast gekennzeichnet ist.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die fibrosierende chILD ist eine schwerwiegende und potenziell lebensbedrohliche pulmonale Erkrankung unter Säuglingen, Kindern und Jugendlichen, in deren Verlauf es durch dysfunktionale Vernarbungsprozesse innerhalb des Lungengewebes zu einem Verlust der „funktionalen Lungenarchitektur“ kommt. Entsprechend werden für die chILD in der Literatur hohe Mortalitätsraten berichtet (siehe Modul 3 Abschnitt 3.2.1 Prognose der chILD).

Neben einer hohen Sterblichkeit ist die chILD auch durch eine hohe Krankheitslast gekennzeichnet (siehe Modul 3 Abschnitt 3.2.1 Symptomatik und Krankheitsverlauf der chILD). Betroffene Patientinnen und Patienten können an einer Vielzahl belastender Symptome leiden, die mit einer entsprechend schlechten Lebensqualität einhergehen.

In Ermangelung zugelassener Arzneimittel erfolgen die derzeitigen medikamentösen Therapieansätze zur Behandlung der fibrosierenden chILD überwiegend im Bereich des Off-Label-Use und ohne eine durch Zulassungsbehörden bewertete Evidenzgrundlage (siehe Abschnitt 3.2.2). Hier gilt es jedoch zu bedenken, dass bis auf Kortikosteroide (Methylprednisolon, Prednisolon, Prednison) keiner der in den Leitlinien genannten Wirkstoffe eine Zulassung im Anwendungsgebiet der chILD hat. Der Einsatz dieser Wirkstoffe erfolgt daher Off-Label und ohne eine durch die Zulassungsbehörden bewertete Evidenzgrundlage mit entsprechend verlässlichen Aussagen zur Wirksamkeit und Sicherheit. Der Einsatz von Kortikosteroiden sollte unter gründlicher Abwägung von Risiko und Nutzen erfolgen. Zudem entsprechen die Wirkstoffe den Behandlungsoptionen, die auch bereits in der Vergangenheit zur Behandlung der chILD eingesetzt wurden und unter deren Therapie es nach wie vor zu hohen Mortalitätsraten unter Patientinnen und Patienten mit chILD kommt.

Vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung und der nur sehr eingeschränkt verfügbaren Therapieoptionen, überwiegend im Off-Label-Gebrauch, ergibt sich hieraus der dringende Bedarf für wirksame und sichere Therapieoptionen zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit fibrosierender chILD.

Mit Nintedanib wurde nun ein gezielt antifibrotisch wirksames Arzneimittel im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen. Im Rahmen von klinischen Studien zu fibrosierenden Lungenerkrankungen unter Erwachsenen wurde gezeigt, dass der Einsatz von Nintedanib sowohl dem Verlust der FVC als auch dem Auftreten von akuten Exazerbationen entgegenwirkt und somit das Fortschreiten der Erkrankung verlangsamen kann. Als erster im Anwendungsgebiet zugelassener Wirkstoff trägt Nintedanib daher maßgeblich dazu bei, den therapeutischen Bedarf bei der Behandlung der fibrosierenden chILD zu decken.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit klinisch signifikanten progredient fibrosierenden ILD	1 - 35
	Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit SSc-ILD	0 - 8
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. ILD: Interstitielle Lungenerkrankung (Interstitial Lung Disease); SSc-ILD: Interstitielle Lungenerkrankung bei systemischer Sklerose (Systemic Sclerosis-associated Interstitial Lung Disease)		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit klinisch signifikanten progredient fibrosierenden ILD	Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit klinisch signifikanten progredient fibrosierenden ILD	nicht quantifizierbar	1 - 35
	Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit SSc-ILD	Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit SSc-ILD	nicht belegt	0 - 8
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. ILD: Interstitielle Lungenerkrankung (Interstitial Lung Disease); SSc-ILD: Interstitielle Lungenerkrankung bei systemischer Sklerose (Systemic Sclerosis-associated Interstitial Lung Disease)				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit klinisch signifikanten progredient fibrosierenden ILD	Körpergewicht 13,5-22,9 kg	15.595,96 €
		Körpergewicht 23,0-33,4 kg	23.393,95 €
		Körpergewicht 33,5-57,4 kg	28.553,83 €
		Körpergewicht $\geq 57,5$ kg	34.999,49 €
	Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit SSc-ILD	Körpergewicht 13,5-22,9 kg	15.595,96 €
		Körpergewicht 23,0-33,4 kg	23.393,95 €
		Körpergewicht 33,5-57,4 kg	28.553,83 €
		Körpergewicht $\geq 57,5$ kg	34.999,49 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
 ILD: Interstitielle Lungenerkrankung (Interstitial Lung Disease); SSc-ILD: Interstitielle Lungenerkrankung bei systemischer Sklerose (Systemic Sclerosis-associated Interstitial Lung Disease)

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurz-bezeichnung			
A	Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit klinisch signifikanten progredient fibrosierenden ILD	BSC	Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit klinisch signifikanten progredient fibrosierenden ILD	Patientenindividuelle Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität
	Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit SSc-ILD	BSC	Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit SSc-ILD	Patientenindividuelle Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>ILD: Interstitielle Lungenerkrankung (Interstitial Lung Disease); SSc-ILD: Interstitielle Lungenerkrankung bei systemischer Sklerose (Systemic Sclerosis-associated Interstitial Lung Disease)</p>				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Die Behandlung sollte nur nach Einbeziehen eines multidisziplinären Teams (Ärzte, Radiologen, Pathologen) begonnen werden, die Erfahrung mit der Diagnose und Behandlung von fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen (ILDs) haben.

Das Wachstum muss regelmäßig kontrolliert werden und eine Bewertung der Änderungen an den epiphysären Wachstumsfugen durch jährliche Knochenuntersuchungen mittels bildgebender Verfahren wird bei Patienten mit offenen Epiphysenfugen empfohlen. Eine Behandlungsunterbrechung sollte bei Patienten in Betracht gezogen werden, die Anzeichen von Wachstumsstörungen oder Änderungen an den epiphysären Wachstumsfugen entwickeln (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Bis zum Abschluss der Zahnentwicklung müssen regelmäßig, mindestens alle 6 Monate, orale Zahnuntersuchungen durchgeführt werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Die empfohlene Ofev[®]-Dosis für Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren basiert auf dem Gewicht des Patienten und wird zweimal täglich im Abstand von ca. 12 Stunden eingenommen (siehe Tabelle 1-13). Die Dosis ist im weiteren Behandlungsverlauf entsprechend dem Gewicht anzupassen.

Tabelle 1-13: Empfehlung zur Dosis und reduzierten Dosis von Ofev[®] in Milligramm (mg) nach Körpergewicht in Kilogramm (kg) bei pädiatrischen Patienten im Alter von 6 bis 17 Jahren

Gewichtsbereich	Ofev [®] -Dosis	Reduzierte Dosis von Ofev [®] *
13,5** - 22,9 kg	50 mg (zwei 25 mg-Kapseln) zweimal täglich	25 mg (eine 25 mg-Kapsel) zweimal täglich
23,0 - 33,4 kg	75 mg (drei 25 mg-Kapseln) zweimal täglich	50 mg (zwei 25 mg-Kapseln) zweimal täglich
33,5 - 57,4 kg	100 mg (eine 100 mg-Kapsel oder vier 25 mg-Kapseln) zweimal täglich	75 mg (drei 25 mg-Kapseln) zweimal täglich

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

57,5 kg und darüber	150 mg (eine 150 mg-Kapsel oder sechs 25 mg-Kapseln) zweimal täglich	100 mg (eine 100 mg-Kapsel oder vier 25 mg-Kapseln) zweimal täglich
*Reduzierte Dosis wird empfohlen bei Kindern und Jugendlichen mit leichter Leberfunktionsstörung (Child Pugh A) und zum Umgang mit Nebenwirkungen bei pädiatrischen Patienten. Weitere Informationen zum Umgang mit Nebenwirkungen von Arzneimitteln finden Sie oben.		
**Gewicht unter 13,5 kg: Die Behandlung sollte unterbrochen werden, sobald das Gewicht des Patienten unter 13,5 kg fällt.		

Bei Überempfindlichkeit gegen Nintedanib, Erdnuss, Soja oder gegen einen der Bestandteile der Weichkapseln ist eine Behandlung mit Nintedanib nicht angezeigt.

Nicht empfohlen wird die Therapie bei mittelschwerer und schwerer Leberfunktionsstörung (Child Pugh B und C). Ofev[®] sollte bei Patienten mit schwerwiegender pulmonaler Hypertonie nicht angewendet werden. Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer pulmonaler Hypertonie wird eine engmaschige Überwachung empfohlen.

Ausführlichere Informationen sind der Fachinformation zu entnehmen. Für die wichtigsten ermittelten Sicherheitsbedenken bei der Anwendung von Nintedanib sieht der Risk-Management-Plan Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung sowie eine Kennzeichnung in den entsprechenden Abschnitten der Fachinformation vor.