

Nintedanib
(klinisch signifikante progredient
fibrosierende interstitielle
Lungenerkrankungen, 6 bis 17 Jahre)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 colored squares. The first 14 squares are light blue, the 15th is dark blue, the 16th is medium blue, the 17th is dark blue, and the 18th is medium blue. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on the 15th square.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A25-30

Version: 1.0

Stand: 12.05.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 2004

DOI: 10.60584/A25-30

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Nintedanib (klinisch signifikante progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankungen, 6 bis 17 Jahre) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

17.02.2025

Interne Projektnummer

A25-30

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A25-30>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nintedanib (klinisch signifikante progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankungen, 6 bis 17 Jahre); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-30>.

Schlagwörter

Nintedanib, Lungenkrankheiten – Interstitielle, Kind, Adoleszent, Nutzenbewertung, NCT04093024

Keywords

Nintedanib, Lung Diseases – Interstitial, Child, Adolescent, Benefit Assessment, NCT04093024

Medizinisch-fachliche Beratung

- Thomas O. F. Wagner

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Anja Reinartz
- Lukas Gockel
- Tatjana Hermanns
- Stefan Kobza
- Prateek Mishra
- Mattea Patt
- Daniela Preukschat
- Min Ripoll
- Dominik Schierbaum

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	Hintergrund..... 1
1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet 1
1.2	Verlauf des Projekts 1
1.3	Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2
1.4	Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2
2	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) 4
Teil I:	Nutzenbewertung I.1
Teil II:	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Nintedanib ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Nintedanib wird angewendet bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren zur Behandlung von klinisch signifikanten progredient fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen.

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Nintedanib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 17.02.2025 übermittelt.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen, die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) sowie über die Kosten der Therapie für die GKV erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 bis II 3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.6 (Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben)
pU: pharmazeutischer Unternehmer; SGB: Sozialgesetzbuch	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]).

Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Wagner, Thomas O. F.	ja	ja	ja	nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abbildungsverzeichnis	I.4
I Abkürzungsverzeichnis	I.5
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.6
I 2 Fragestellung.....	I.15
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.17
I 3.1 Eingeschlossene Studien	I.17
I 3.2 Studiencharakteristika	I.17
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.31
I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte	I.31
I 4.2 Verzerrungspotenzial	I.36
I 4.3 Ergebnisse	I.37
I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	I.41
I 4.5 Evidenztransfer.....	I.41
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.44
I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	I.44
I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	I.45
I 6 Literatur	I.48
I Anhang A Suchstrategien.....	I.51
I Anhang B Kaplan-Meier-Kurven.....	I.52
I Anhang B.1 Morbidität.....	I.52
I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	I.53
I Anhang D Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.56

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Nintedanib.....	I.7
Tabelle 3: Nintedanib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.14
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Nintedanib.....	I.15
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib vs. BSC	I.17
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC	I.18
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC	I.20
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC	I.25
Tabelle 9: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC	I.29
Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC	I.32
Tabelle 11: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC	I.36
Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC	I.38
Tabelle 13: Ergebnisse (Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC	I.39
Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Nintedanib vs. BSC	I.45
Tabelle 15: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Nintedanib im Vergleich zu BSC.....	I.46
Tabelle 16: Nintedanib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.47
Tabelle 17: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC.....	I.54
Tabelle 18: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC....	I.55
Tabelle 19: Abbruch wegen UEs– RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC	I.55

I Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Studiendesign der Studie InPedILD inklusive primärer Analyse (DBL1) und finalem Datenschnitt (DBL2).....	I.24
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt akute Exazerbation oder Tod (finaler Datenschnitt: 15.06.2022)	I.52

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
6MWT	6-Minuten-Gehtest
BSC	Best supportive Care
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
FVC	forcierte Vitalkapazität
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HRCT	hochauflösende Computertomografie
ILD	interstitielle Lungenerkrankungen
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MMRM	Mixed Models for repeated Measures (gemischtes Modell mit Messwiederholungen)
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory
PF-ILD	progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankungen
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SSc-ILD	interstitielle Lungenerkrankungen mit systemischer Sklerose
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Nintedanib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 17.02.2025 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Nintedanib im Vergleich mit Best supportive Care (BSC) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren mit klinisch signifikanten progredient fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen (PF-ILD).

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Nintedanib

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit klinisch signifikanten progredient fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen (PF-ILD) ^b	BSC ^{c, d}
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Hinsichtlich der Patientenpopulation ist die Zusammenfassung von Patienten mit PF-ILD unterschiedlicher Diagnose / Ätiologie sowie die zugrundeliegende medizinische Rationale dieser Zusammenfassung zu begründen, darzustellen und zu diskutieren – ebenso wie ggf. die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Patientinnen und Patienten der vom Anwendungsgebiet umfassten Zielpopulation, die nicht von der Studienpopulation umfasst sind. c. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. d. weitere Hinweise des G-BA ▫ Zur Behandlung interstitieller Lungenerkrankungen sind Methylprednisolon, Prednisolon und Prednison zugelassen, haben jedoch bei der PF-ILD einen untergeordneten Stellenwert. Nicht medikamentöse Maßnahmen im Sinne der Heilmittel-Richtlinie bzw. des Heilmittelkatalogs können zur Linderung der Symptome beitragen. Die Art und der Umfang der zum Einsatz kommenden Maßnahmen sind zu dokumentieren. ▫ Eine Lungentransplantation kommt für Patientinnen und Patienten mit progredient verlaufenden interstitiellen Lungenerkrankungen grundsätzlich als Therapieoption in Betracht. Vor dem Hintergrund, dass die Möglichkeit einer Lungentransplantation maßgeblich durch patientenindividuelle Kriterien bestimmt wird, u. a. Komorbiditäten, und zudem eine limitierte Verfügbarkeit von geeigneten Spenderorganen zu berücksichtigen ist, kann hinsichtlich der Lungentransplantation nicht von einer regelhaften Therapieoption für die Patientinnen und Patienten laut vorliegendem Anwendungsgebiet ausgegangen werden. Dennoch könnten Patientinnen und Patienten in Studien, die für die Nutzenbewertung herangezogen werden, auch im Falle einer Lungentransplantation im Verlauf der Studie im Sinne eines erlaubten Behandlungswechsels berücksichtigt werden. Ein derartiger Behandlungswechsel könnte der Versorgungsrealität entsprechen. Diese Patientinnen und Patienten sollten auch nach Beendigung der Prüf- bzw. Vergleichsintervention der Studie weiter beobachtet werden. BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PF-ILD: progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankungen	

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) legt übereinstimmend mit dem G-BA BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie fest.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen.

Studienpool und Studiendesign

Der Studienpool für die vorliegende Nutzenbewertung besteht aus der Studie InPedILD.

Die Studie InPedILD ist eine randomisierte, doppelblinde Parallelgruppenstudie zum Vergleich von Nintedanib mit Placebo, jeweils zusätzlich zu einer Standardtherapie nach Ermessen der

Ärztin bzw. des Arztes. Die Studie wurde von 2020 bis 2022 durchgeführt. Im Anschluss an die 24-wöchige doppelblinde Phase der Studie, konnten Patientinnen und Patienten beider Studienarme in eine offene Phase eintreten und wurden bis zum Studienende mit Nintedanib behandelt. Eingeschlossen wurden Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit klinisch signifikanten fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen (ILD). Eine fibrosierende Erkrankung musste innerhalb der letzten 12 Monate vor Visite 1 durch eine Prüferärztin bzw. einen Prüferarzt mittels hochauflösender Computertomografie (HRCT) festgestellt und durch eine zentrale Beurteilung basierend auf vordefinierten Kriterien bestätigt worden sein. Die Patientinnen und Patienten mussten zusätzlich zu Visite 2 eine klinisch signifikante Erkrankung aufweisen, die charakterisiert war als Fan Score ≥ 3 oder 1 Merkmal einer klinischen Progression. Ein weiteres Einschlusskriterium war eine FVC von $\geq 25\%$ des Sollwertes erhoben zu Visite 2.

In der Studie InPedILD wurden insgesamt 39 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 2:1 randomisiert einer Behandlung mit Nintedanib (N = 26) oder mit Placebo (N = 13) zugeteilt. Stratifizierungsfaktor war die Alterskategorie (6 bis < 12 Jahre vs. 12 bis ≤ 17 Jahre). Die Behandlung mit Nintedanib erfolgte entsprechend der Fachinformation. Die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm wurden analog mit Placebo behandelt. Zusätzlich konnten in beiden Studienarmen individuell indizierte Arzneimittel nach Ermessen der Prüferärztin bzw. des Prüferarztes eingesetzt werden, sofern sie nicht explizit verboten waren. Die in der Studie InPedILD erlaubten supportiven Therapien werden dabei als hinreichend zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC erachtet.

Primäre Endpunkte der Studie waren die Dosisexposition zu Woche 2 und Woche 26 sowie das Sicherheitsprofil zu Woche 24. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte wurden in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Anmerkungen zur Studienpopulation der Studie InPedILD

Patientinnen und Patienten mit PF-ILD unterschiedlicher Ätiologie sowie anderer Grunderkrankungen

In die Studie InPedILD wurden Patientinnen und Patienten mit klinisch signifikanten fibrosierenden ILD unterschiedlicher Ätiologie eingeschlossen. Der pU begründet die Zusammenfassung unterschiedlicher Grunderkrankungen mit einem fibrosierenden Phänotyp mit gemeinsamen pathophysiologischen Vorgängen, bei denen je nach Grunderkrankung unterschiedliche Arten von Lungenschäden (z. B. entzündliche Prozesse) eine Lungenfibrose auslösen können. Eine im Rahmen des Zulassungsprozesses von Nintedanib von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) einberufene Ad-hoc-Expertengruppe sieht eine Zusammenfassung fibrosierender ILD unterschiedlicher Ätiologie als geeignete Lösung an, insbesondere aufgrund der ähnlichen Pathomechanismen, und der Seltenheit der einzelnen

Grunderkrankungen. Zusammenfassend beruhen diese Einschätzungen des pU und der EMA auf pathophysiologischen Überlegungen und sind nicht durch Daten gestützt. Insgesamt bleibt unklar, ob die Ergebnisse der Studie InPedILD auf andere, in der Studie unter- oder nicht repräsentierte IL-Grunderkrankungen übertragbar sind.

Patientinnen und Patienten mit progredienter Erkrankung

Nintedanib ist unter anderem zugelassen bei fibrosierender ILD vom progredienten Phänotyp. Der Einschluss in die Studie war jedoch nicht auf Patientinnen und Patienten mit progredienten Erkrankungen beschränkt. Gemäß Einschlusskriterien der Studie InPedILD musste eine klinisch signifikante Erkrankung vorliegen. Diese war charakterisiert durch einen Fan Score ≥ 3 oder 1 Merkmal einer klinischen Progression. Demnach war der Einschluss in die Studie auch ohne dokumentierte Zeichen einer klinischen Progression über einen Fan Score ≥ 3 möglich. Aus den Patientencharakteristika geht hervor, dass zu Studienbeginn bei ca. 10 % der Patientinnen und Patienten keine klinische Progression vorlag. Die Ad-hoc-Expertengruppe der EMA hat im Rahmen des Zulassungsprozesses die Unsicherheiten bezüglich der Diagnose von progredient fibrosierenden Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen insbesondere im Hinblick auf fehlende einheitliche Kriterien und der Heterogenität der Erkrankungen diskutiert und die Notwendigkeit eines multidisziplinären Teams zur Diagnose und Therapie betont. Zusätzlich geht aus den Angaben im Studienbericht hervor, dass Protokollverletzungen hinsichtlich der Einschlusskriterien zum Vorliegen einer fibrosierenden ILD (ca. 5 %) dokumentiert wurden. Grundsätzlich könnte eine Patientin oder ein Patient mehr als eines der genannten Kriterien nicht erfüllen. Es ist somit unklar, wie viele Patientinnen und Patienten dies insgesamt betrifft.

Es wird trotz der beschriebenen Unsicherheiten davon ausgegangen, dass die Studienpopulation der Studie InPedILD die Patientinnen und Patienten mit klinisch signifikanter PF-ILD hinreichend abbildet.

Patientinnen und Patienten mit ILD bei systemischer Sklerose

In die Studie InPedILD wurden Patientinnen und Patienten mit klinisch signifikanten fibrosierenden ILD unterschiedlicher Ätiologie eingeschlossen. Aus den Patientencharakteristika geht hervor, dass ca. 18 % der Patientinnen und Patienten die Diagnose einer ILD mit systemischer Sklerose (SSc-ILD) aufwiesen. Diese sind nicht vom Anwendungsgebiet der vorliegenden Nutzenbewertung umfasst. In Modul 4 A stellt der pU die Ergebnisse der Gesamtpopulation dar, inklusive der Patientinnen und Patienten mit SSc-ILD. Da es sich dabei um einen geringen Anteil an Patientinnen und Patienten handelt, die nicht im Anwendungsgebiet der vorliegenden Fragestellung liegen, werden die Daten der Gesamtpopulation herangezogen.

Datenschnitte

Bei der Studie InPedILD handelt es sich um eine abgeschlossene Studie mit einer 24-wöchigen doppelblinden Phase gefolgt von einer offenen Phase. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Daten der doppelblinden Behandlungsphase zu Woche 24 herangezogen, da nur diese einen direkten Vergleich von Nintedanib + BSC mit Placebo + BSC erlauben.

Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie InPedILD als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der Endpunkte Gesamtmortalität, akute Exazerbationen oder Tod und die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen wird als niedrig eingestuft. Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mittels Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL), wird das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse aufgrund des hohen Anteils (> 10 %) an Patientinnen und Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden, als hoch eingeschätzt. Für den Endpunkt Belastbarkeit, erhoben mittels 6-Minuten-Gehtest (6MWT), liegen keine geeigneten Auswertungen vor, daher entfällt die Einschätzung des Verzerrungspotentials für diesen Endpunkt.

Unter Berücksichtigung der vom pU in Modul 4 A des Dossiers aufgeführten Angaben ist davon auszugehen, dass nicht alle in die Studie InPedILD eingeschlossenen Patientinnen und Patienten vom Anwendungsgebiet der vorliegenden Fragestellung der klinisch signifikanten PF-ILD umfasst sind. Diese Einschätzung ergibt sich daraus, dass ein Teil der Patientinnen und Patienten nicht die Kriterien einer fibrosierenden Erkrankung gemäß Einschlusskriterien erfüllte, keine klinisch dokumentierten Anzeichen einer Progression aufwiesen und zusätzlich ein Teil der Patientinnen und Patienten dem Anwendungsgebiet der SSc-ILD zuzuordnen sind. Die Aussagesicherheit der Studienergebnisse für die vorliegende Fragestellung ist daher eingeschränkt. Auf Basis der aus der Studie InPedILD vorliegenden Informationen können für alle dargestellten Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Ergebnisse

Mortalität

Es traten keine Todesfälle im Studienverlauf auf. Es ergibt sich für den Endpunkt Gesamtmortalität kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nintedanib + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Akute Exazerbation oder Tod

Für den Endpunkt akute Exazerbation oder Tod zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nintedanib + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Belastbarkeit (6MWT)

Für den Endpunkt Belastbarkeit, erhoben mittels 6MWT, liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nintedanib + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (PedsQL)

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mittels PedsQL, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nintedanib + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Abbruch wegen unerwünschten Ereignissen

Für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) und Abbruch wegen unerwünschten Ereignissen (UEs) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Nintedanib + BSC im Vergleich zu BSC, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit jeweils nicht belegt.

Spezifische UEs

Leber- und Gallenerkrankungen (SUEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (UEs), Diarrhö (UEs)

Für die Endpunkte Leber- und Gallenerkrankungen (SUEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (UEs) sowie Diarrhö (UEs) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Nintedanib + BSC im Vergleich zu BSC, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit jeweils nicht belegt.

Evidenztransfer

Der pU zieht zur Bewertung des Zusatznutzens von Nintedanib bei Kindern und Jugendlichen zusätzlich zur Studie InPedILD im Rahmen eines Evidenztransfers die bereits aus der Dossierbewertung A20-71 bekannte Studie INBUILD mit Erwachsenen heran. Bei der Studie

INBUILD handelt es sich um eine placebokontrollierte randomisierte Parallelgruppenstudie zu Nintedanib. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit chronischer PF-ILD, welche unter anderem definiert waren durch Merkmale einer diffus fibrosierenden Lungenerkrankung in $> 10\%$ des Lungenvolumens diagnostiziert mittels HRCT. Die Patientinnen und Patienten mussten innerhalb von 24 Monaten vor Screening trotz einer patientenindividuellen Therapie eine Verschlechterung der Lungenfunktion und respiratorischen Symptomen oder ein Fortschreiten fibrotischer Veränderungen der Lunge in bildgebenden Verfahren aufweisen. Weitere Einschlusskriterien waren eine Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität von 30 bis 80 % des Sollwertes und eine FVC von $\geq 45\%$ des Sollwertes. Grundsätzlich konnten die an der Studie beteiligten Ärztinnen und Ärzte nach eigenem Ermessen zusätzlich zur Studienmedikation individuell indizierte Arzneimittel in beiden Studienarmen einsetzen, sofern diese nicht explizit gemäß Studienprotokoll ausgeschlossen waren. Insgesamt wurden die in der Studie INBUILD erlaubten supportiven Therapien als hinreichend zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC erachtet.

Vorgehen des pU

Der pU zieht zur Bewertung des Zusatznutzens die Gesamtpopulation der Studie INBUILD mit Erwachsenen heran, um deren Ergebnisse auf die Zielpopulation der Kinder und Jugendlichen im vorliegenden Anwendungsgebiet zu übertragen. Er begründet die Notwendigkeit eines Evidenztransfers damit, dass die von ihm in Modul 4 A dargestellte Studie InPedILD aufgrund der geringen Prävalenz bei Kindern und Jugendlichen im Rahmen des pädiatrischen Prüfplans als Pharmakokinetik- und Sicherheitsstudie konzipiert wurde. Wirksamkeitsendpunkte wurden in der Studie InPedILD nur supportiv erhoben. Laut Angaben des pU basiert die Zulassung des pädiatrischen Anwendungsgebietes von Nintedanib zum einen auf der vorgelegten Studie InPedILD und wird zum anderen durch die Übertragbarkeit der Wirksamkeit und Sicherheit von der erwachsenen Patientenpopulation auf die pädiatrische Patientenpopulation begründet.

Der pU ist der Auffassung, dass die Voraussetzungen für einen Evidenztransfer erfüllt sind. Er benennt hierzu unter Bezugnahme auf die EMA verschiedene Kriterien. So sei der Wirkmechanismus von Nintedanib bei Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen vergleichbar und die Pathogenese und das Krankheitsbild hinreichend ähnlich. Zudem sei die vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie bei Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen identisch und ein Zusatznutzen von Nintedanib bei Erwachsenen im Anwendungsgebiet anderer chronischer PF-ILD festgestellt worden. Der pU benennt weiterhin konsistente Effekte zugunsten von Nintedanib in den Endpunkten FVC und Sauerstoffsättigung sowie vergleichbare Ergebnisse zur Sicherheit von Nintedanib in der Anwendung bei pädiatrischen und erwachsenen Patientinnen und Patienten.

Bewertung der Daten und des Vorgehens des pU

Die Ableitung des Zusatznutzens für Erwachsene im Anwendungsgebiet der chronischen PF-ILD beruhte maßgeblich auf dem Endpunkt akute Exazerbationen oder Tod. Akute Exazerbationen waren in der Studie INBUILD definiert als akute, klinisch signifikante Verschlechterung der Atemwege, die durch den Nachweis einer neuen weitverbreiteten alveolären Anomalie einschließlich Vorliegen von weiteren definierten Merkmalen gekennzeichnet war. Demgegenüber standen Hinweise auf einen höheren Schaden von Nintedanib bei verschiedenen Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen.

In Anbetracht der Datensituation in der vorliegenden, sehr kleinen Stichprobe und der Problematik, dass im maßgeblichen Endpunkt akute Exazerbationen die Operationalisierung zwischen den Studien InPedILD und INBUILD gegebenenfalls nicht vergleichbar ist, ist in der vorliegenden Situation ein Evidenztransfer nicht möglich.

Unabhängig davon hat der pU in Modul 4 A des Dossiers keine aktuelle Informationsbeschaffung für die Ausgangspopulation der Erwachsenen durchgeführt und ein hinreichend geeignetes angrenzendes Altersstratum, als zu bevorzugende Annäherung an die Zielpopulation, nicht ausreichend aufbereitet. Es ist anzumerken, dass die Adressierung dieser Aspekte das Fazit bezüglich der Eignung des Evidenztransfers in der vorliegenden Fragestellung nicht ändern kann.

Zusammenfassend ist auf Basis der vorliegenden Daten die Übertragung der Ergebnisse von Erwachsenen aus der Studie INBUILD auf Kinder und Jugendliche nicht möglich.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Nintedanib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Studie InPedILD zeigen sich weder Effekte zum Vorteil noch zum Nachteil von Nintedanib im Vergleich mit BSC.

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten im Alter von 6 bis 17 Jahren mit klinisch signifikanten PF-ILD keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nintedanib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Nintedanib.

Tabelle 3: Nintedanib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit klinisch signifikanten progredient fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen (PF-ILD) ^b	BSC ^{c, d}	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Hinsichtlich der Patientenpopulation ist die Zusammenfassung von Patienten mit PF-ILD unterschiedlicher Diagnose / Ätiologie sowie die zugrundeliegende medizinische Rationale dieser Zusammenfassung zu begründen, darzustellen und zu diskutieren – ebenso wie ggf. die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Patientinnen und Patienten der vom Anwendungsgebiet umfassten Zielpopulation, die nicht von der Studienpopulation umfasst sind. c. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. d. weitere Hinweise des G-BA ▫ Zur Behandlung interstitieller Lungenerkrankungen sind Methylprednisolon, Prednisolon und Prednison zugelassen, haben jedoch bei der PF-ILD einen untergeordneten Stellenwert. Nicht medikamentöse Maßnahmen im Sinne der Heilmittel-Richtlinie bzw. des Heilmittelkatalogs können zur Linderung der Symptome beitragen. Die Art und der Umfang der zum Einsatz kommenden Maßnahmen sind zu dokumentieren. ▫ Eine Lungentransplantation kommt für Patientinnen und Patienten mit progredient verlaufenden interstitiellen Lungenerkrankungen grundsätzlich als Therapieoption in Betracht. Vor dem Hintergrund, dass die Möglichkeit einer Lungentransplantation maßgeblich durch patientenindividuelle Kriterien bestimmt wird, u. a. Komorbiditäten, und zudem eine limitierte Verfügbarkeit von geeigneten Spenderorganen zu berücksichtigen ist, kann hinsichtlich der Lungentransplantation nicht von einer regelhaften Therapieoption für die Patientinnen und Patienten laut vorliegendem Anwendungsgebiet ausgegangen werden. Dennoch könnten Patientinnen und Patienten in Studien, die für die Nutzenbewertung herangezogen werden, auch im Falle einer Lungentransplantation im Verlauf der Studie im Sinne eines erlaubten Behandlungswechsels berücksichtigt werden. Ein derartiger Behandlungswechsel könnte der Versorgungsrealität entsprechen. Diese Patientinnen und Patienten sollten auch nach Beendigung der Prüf- bzw. Vergleichsintervention der Studie weiter beobachtet werden. BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PF-ILD: progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankungen		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Nintedanib im Vergleich mit Best supportive Care (BSC) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren mit klinisch signifikanten progredient fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen (PF-ILD).

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Nintedanib

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit klinisch signifikanten progredient fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen (PF-ILD) ^b	BSC ^{c, d}
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Hinsichtlich der Patientenpopulation ist die Zusammenfassung von Patienten mit PF-ILD unterschiedlicher Diagnose / Ätiologie sowie die zugrundeliegende medizinische Rationale dieser Zusammenfassung zu begründen, darzustellen und zu diskutieren – ebenso wie ggf. die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Patientinnen und Patienten der vom Anwendungsgebiet umfassten Zielpopulation, die nicht von der Studienpopulation umfasst sind. c. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. d. weitere Hinweise des G-BA ▫ Zur Behandlung interstitieller Lungenerkrankungen sind Methylprednisolon, Prednisolon und Prednison zugelassen, haben jedoch bei der PF-ILD einen untergeordneten Stellenwert. Nicht medikamentöse Maßnahmen im Sinne der Heilmittel-Richtlinie bzw. des Heilmittelkatalogs können zur Linderung der Symptome beitragen. Die Art und der Umfang der zum Einsatz kommenden Maßnahmen sind zu dokumentieren. ▫ Eine Lungentransplantation kommt für Patientinnen und Patienten mit progredient verlaufenden interstitiellen Lungenerkrankungen grundsätzlich als Therapieoption in Betracht. Vor dem Hintergrund, dass die Möglichkeit einer Lungentransplantation maßgeblich durch patientenindividuelle Kriterien bestimmt wird, u. a. Komorbiditäten, und zudem eine limitierte Verfügbarkeit von geeigneten Spenderorganen zu berücksichtigen ist, kann hinsichtlich der Lungentransplantation nicht von einer regelhaften Therapieoption für die Patientinnen und Patienten laut vorliegendem Anwendungsgebiet ausgegangen werden. Dennoch könnten Patientinnen und Patienten in Studien, die für die Nutzenbewertung herangezogen werden, auch im Falle einer Lungentransplantation im Verlauf der Studie im Sinne eines erlaubten Behandlungswechsels berücksichtigt werden. Ein derartiger Behandlungswechsel könnte der Versorgungsrealität entsprechen. Diese Patientinnen und Patienten sollten auch nach Beendigung der Prüf- bzw. Vergleichsintervention der Studie weiter beobachtet werden. BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PF-ILD: progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankungen	

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) legt übereinstimmend mit dem G-BA BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie fest.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Nintedanib (Stand zum 02.12.2024)
- bibliografische Recherche zu Nintedanib (letzte Suche am 02.12.2024)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Nintedanib (letzte Suche am 02.12.2024)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Nintedanib (letzte Suche am 02.12.2024)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Nintedanib (letzte Suche am 11.03.2025), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

I 3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib vs. BSC

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^c (ja / nein [Zitat])
Studie 1199-0337 (InPedILD ^d)	ja	ja	nein	ja [2,3]	ja [4,5]	ja [6-8]
a. Studie, für die der pU Sponsor war b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse c. sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA und weitere öffentlich verfügbare Quellen d. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt. BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

I 3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
InPedILD	RCT, doppelblind, parallel	Kinder und Jugendliche (6 bis 17 Jahre) mit klinisch signifikanten fibrosierenden ILD definiert durch ▪ klinische Signifikanz^b ▪ Merkmale einer fibrosierenden Erkrankung^c ▪ FVC $\geq$ 25 % des Sollwertes^d	Nintedanib + BSC (N = 26) Placebo + BSC (N = 13)	Screening: bis zu 12 Wochen Behandlung: mindestens 24 Wochen ^e Beobachtung: 28 Tage ^f	43 Zentren in Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Dänemark, Finnland, Frankreich, Griechenland, Großbritannien, Italien, Kanada, Mexiko, Norwegen, Polen, Portugal, Russland, Spanien, Tschechische Republik, Ukraine, Ungarn, USA 02/2020–05/2022 Datenschnitte: 16.03.2022 (primäre Analyse) ^g 15.06.2022 (finale Analyse) ^h	primär: AUC _{T,ss} zu Woche 2 und 26, UEs zu Woche 24 sekundär: Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung. b. Klinisch signifikante ILD bei Visite 2, eines der folgenden Kriterien musste erfüllt werden: Fan Score ≥ 3 oder FVC-Abnahme von $\geq 5\%$ bis $< 10\%$ des Sollwertes begleitet von einer Verschlechterung der Symptome oder FVC-Abnahme von $\geq 10\%$ des Sollwertes oder eine Zunahme der fibrotischen Veränderungen nachgewiesen mittels HRCT oder andere Messgrößen einer klinischen Verschlechterung, die auf eine fortschreitende Lungenerkrankung zurückzuführen sind (z. B. erhöhter Sauerstoffbedarf, verringerte Diffusionskapazität). c. Innerhalb der letzten 12 Monate vor Visite 1. Diagnostiziert durch die Prüferin / den Prüfer mittels HRCT und bestätigt durch eine zentrale Beurteilung basierend auf vordefinierten bildgebenden Kriterien und in Kombination mit einer vorherigen Lungenbiopsie oder einem 2. HRCT (siehe nachfolgenden Fließtext). d. zu Visite 2; die geschätzten Normalwerte wurden gemäß GLI berechnet e. Im Anschluss an die 24-wöchige doppelblinde Phase, konnten Patientinnen und Patienten beider Studienarme in eine offene Phase eintreten und wurden bis zum Studienende mit Nintedanib behandelt. Die Dauer der Behandlung in der offenen Phase war anhängig vom jeweiligen Datum des Eintritts in die Studie. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist nur die 24-wöchige doppelblinde Phase relevant. f. Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden bis zu Woche 52 erhoben. Endpunkte der Kategorien Mortalität, UEs und akute ILD-Exazerbationen wurden bis zu 28 Tage nach Behandlungsende weiterbeobachtet, falls die Patientinnen oder Patienten nicht in die offene, 1-armige Extensionsstudie InPedILD-ON [9] wechselten. g. Die primäre Analyse erfolgte, nachdem mindestens 30 der randomisierten Patientinnen und Patienten die PK-Probensammlung zu Woche 26 abgeschlossen hatten. h. Die finale Analyse erfolgte nachdem alle randomisierten Patientinnen und Patienten die 4-wöchige Follow-up-Phase zum Ende der Behandlung beendeten oder in die offene Extensionsstudie InPedILD-ON [9] eingetreten waren. Die Behandlung endete für alle Patientinnen und Patienten nachdem ausreichend Daten aus den PK-Analysen zum primären Datenschnitt vorlagen. AUC_{0-ss}: Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve im Fließgleichgewicht; BSC: Best supportive Care; FVC: forcierte Vitalkapazität; GLI: Global Lung Initiative; HRCT: hochauflösende Computertomografie; ILD: interstitielle Lungenerkrankungen; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PK: Pharmakokinetik; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Intervention	Vergleich
InPedILD	Nintedanib 150 mg, 100 mg, 75 mg oder 50 mg 2-mal täglich ^{a, b} , oral + BSC	Placebo 2-mal täglich ^{a, c} , oral + BSC
Dosisanpassung: ▪ Unterbrechung der Behandlung bei Reduktion des Körpergewichts auf < 13,5 kg. Wiederaufnahme der Behandlung bei einem Körpergewicht von ≥ 13,5 kg. ▪ beim Auftreten von therapieassoziierten UEs: ▫ Dosisreduktion um eine Dosisstufe^d oder Unterbrechung der Therapie ≤ 4 Wochen mit Wiederaufnahme in reduzierter Dosis erlaubt ▫ Reeskalation auf volle Dosis nach Reduktion bzw. nach Wiederaufnahme in reduzierter Dosis^d war jederzeit möglich ▪ beim Auftreten nicht therapieassoziierten UEs und akuter Exazerbationen: ▫ Unterbrechung ≤ 8 Wochen mit Wiederaufnahme der Therapie in voller Dosis möglich ▪ Therapieabbruch bei erheblicher Toxizität oder wenn die reduzierte Dosis^d nicht toleriert wurde		
Erlaubte Begleitbehandlung ▪ individuell indizierte Arzneimittel konnten nach Ermessen der Ärztin / des Arztes eingesetzt werden, sofern sie nicht explizit verboten waren ▪ Durchfall sollte immer so früh wie möglich mit einer Standardtherapie behandelt werden (z. B. Loperamid) ▪ bei akuten ILD-Exazerbationen oder klinischer Verschlechterung: jegliche Behandlungsoption im Ermessen der Prüferin / des Prüfers		
Nicht erlaubte Vor- und Begleitbehandlung ▪ Nintedanib vor Studienbeginn ▪ Andere Prüfpräparate ≤ 1 Monat oder 5 Halbwertszeiten vor Visite 2 (je nachdem welcher Zeitraum kürzer war; aber mindestens ≥ 1 Woche) ▪ Fibrinolyse, Antikoagulanzen in voller Dosis, hochdosierte Thrombozytenaggregationshemmer (z. B. Acetylsalicylsäure > 325 mg/Tag, Clopidogrel > 75 mg/Tag oder äquivalente Dosen anderer Thrombozytenaggregationshemmer) ▪ potente P-Glykoprotein- und Cytochrom P450 3A4-Inhibitoren und -Induktoren ≤ 7 Tage vor PK-Probenahme		
a. möglichst nach den Mahlzeiten im Abstand von 12-Stunden-Intervallen b. Die Dosierung von Nintedanib war abhängig vom Körpergewicht der Patientinnen und Patienten und wurde zu jeder Visite individuell an die Patientinnen und Patienten angepasst: 50 mg: 13,5 kg bis < 23,0 kg; 75 mg: 23,0 kg bis < 33,5 kg; 100 mg: 33,5 kg bis < 57,5 kg; 150 mg: ≥ 57,5 kg c. Nach der für die Nutzenbewertung relevanten 24-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase wurden die Patientinnen und Patienten in der offenen Phase mit Nintedanib gemäß Dosierschema der Intervention weiterbehandelt. d. Bei einer Dosis von 50 mg, 75 mg bzw. 100 mg 2-mal täglich war eine Dosisreduktion um 25 mg auf 25 mg, 50 mg bzw. 75 mg möglich. Bei einer Dosis von 150 mg 2-mal täglich erfolgte eine Dosisreduktion auf 100 mg 2-mal täglich. BSC: Best supportive Care; ILD: interstitielle Lungenerkrankungen; PK: Pharmakokinetik; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis		

Die Studie InPedILD ist eine randomisierte, doppelblinde Parallelgruppenstudie zum Vergleich von Nintedanib mit Placebo, jeweils zusätzlich zu einer Standardtherapie nach Ermessen der Ärztin bzw. des Arztes. Die Studie wurde von 2020 bis 2022 durchgeführt. Im Anschluss an die 24-wöchige doppelblinde Phase der Studie, konnten Patientinnen und Patienten beider Studienarme in eine offene Phase eintreten und wurden bis zum Studienende mit Nintedanib behandelt. Eingeschlossen wurden Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit klinisch signifikanten fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen (ILD). Eine fibrosierende Erkrankung musste innerhalb der letzten 12 Monate vor Visite 1 durch eine Prüferärztin bzw. einen Prüferarzt mittels hochauflösender Computertomografie (HRCT) festgestellt und durch eine zentrale Beurteilung basierend auf vordefinierten Kriterien bestätigt worden sein. Dazu mussten die Patientinnen und Patienten mindestens eines der folgenden Kriterien aufweisen: retikuläre Veränderungen, Traktionsbronchiektasien, Architekturstörung oder Honigwabemuster. Zystische Anomalien oder Milchglasstrübung als koexistierende Merkmale waren zulässig. Die Anzahl der Kriterien, die für den Einschluss erfüllt sein mussten, richtete sich danach, ob bereits eine Diagnose einer fibrosierenden Erkrankung aus einer vorherigen Lungenbiopsie oder einem HRCT vorlag. Lagen keine Ergebnisse einer Lungenbiopsie vor, mussten mindestens 2 der Kriterien in mindestens 2 HRCT-Untersuchungen vorliegen. Lag eine vorherige Diagnose der fibrosierenden ILD durch eine Lungenbiopsie vor, reichte das Vorliegen von mindestens 1 der genannten Kriterien im HRCT zum Nachweis der fibrosierenden Erkrankung. Für den Nachweis einer Fibrose mittels Lungenbiopsie musste 1 der folgenden Kriterien erfüllt sein: fibrosierende nicht spezifische interstitielle Pneumonie, gewöhnliche interstitielle Pneumonie, Nachweis einer interstitiellen Fibrose in einem maßgeblichen Teil der Lungenbiopsie, Nachweis von Gewebeumbau in den Lungenläppchen in einem maßgeblichen Teil der Lungenbiopsie oder Honigwabemuster. Die Patientinnen und Patienten mussten zusätzlich zu Visite 2 eine klinisch signifikante Erkrankung aufweisen, die charakterisiert war als Fan Score ≥ 3 oder 1 Merkmal einer klinischen Progression. Die Kriterien einer klinischen Progression im Laufe der Zeit waren definiert durch eine Abnahme der forcierten Vitalkapazität (FVC) von $\geq 10\%$ des Sollwertes, eine FVC-Abnahme von $\geq 5\%$ bis $< 10\%$ des Sollwertes in Kombination mit einer Verschlechterung der Symptome, eine Zunahme der Fibrose im HRCT oder andere Messgrößen einer klinischen Verschlechterung, die auf eine fortschreitende Erkrankung zurückzuführen sind (z. B. erhöhter Sauerstoffbedarf, verringerte Diffusionskapazität). Ein weiteres Einschlusskriterium war eine FVC von $\geq 25\%$ des Sollwertes erhoben zu Visite 2.

In der Studie InPedILD wurden insgesamt 39 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 2:1 randomisiert einer Behandlung mit Nintedanib (N = 26) oder mit Placebo (N = 13) zugeteilt. Stratifizierungsfaktor war die Alterskategorie (6 bis < 12 Jahre vs. 12 bis ≤ 17 Jahre). Alle Patientinnen und Patienten, die bis zum Studienende mit der Studienmedikation behandelt wurden, konnten in die 1-armigen, offene Extensionsstudie InPedILD-ON [9] übergehen.

Die Behandlung mit Nintedanib erfolgte entsprechend der Fachinformation [10]. Die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm wurden analog mit Placebo behandelt. Zusätzlich konnten in beiden Studienarmen individuell indizierte Arzneimittel nach Ermessen der Prüfvärztin bzw. des Prüfarztes eingesetzt werden, sofern sie nicht explizit verboten waren (siehe Tabelle 7).

Primäre Endpunkte der Studie waren die Dosisexposition zu Woche 2 und Woche 26 sowie das Sicherheitsprofil zu Woche 24. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte wurden in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC

Der G-BA hat BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Als BSC wird eine Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Der pU legt übereinstimmend mit dem G-BA BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie fest und sieht diese in der placebokontrollierten Studie InPedILD als umgesetzt an.

Es existieren keine hochwertigen Leitlinien zur Behandlung von ILD bei Kindern und Jugendlichen. So liegen für Deutschland aktuell lediglich eine S1-Leitlinie zur Diagnostik im Erwachsenenalter [11] sowie eine S2k-Leitlinie zur Pharmakotherapie bei Erwachsenen [12] vor. Die wesentliche Leitlinie zur Diagnostik und zum Management der ILD bei Säuglingen und Kleinkindern von der American Thoracic Society [13] stammt aus dem Jahr 2013.

Zur Therapie von Kindern mit ILD sind derzeit nur systemische Kortikosteroide (Methylprednisolon, Prednisolon und Prednison [14-16]) zugelassen. Darüber hinaus werden andere Immunsuppressiva wie Hydroxychloroquin oder Antibiotika wie Azythromycin off-label in Abhängigkeit von der Schwere der Erkrankung und weiteren patientenindividuellen Faktoren eingesetzt [17]. Als nicht medikamentöse Therapie wird die Verabreichung von zusätzlichem Sauerstoff empfohlen. In selten Fällen kann bei sehr schweren Verläufen eine Lungentransplantation notwendig werden [13].

Grundsätzlich war gemäß Studienprotokoll in beiden Studienarmen eine patientenindividuelle, klinisch notwendige Standardtherapie zusätzlich zu Intervention oder Vergleichsmedikation möglich. Die bestehende Standardtherapie durfte während der gesamten Studie angepasst werden. Darüber hinaus konnten die an der Studie beteiligten Ärztinnen und Ärzte nach eigenem Ermessen individuell indizierte Arzneimittel in beiden Studienarmen einsetzen, sofern diese nicht explizit gemäß Studienprotokoll ausgeschlossen waren (siehe Tabelle 7). Konkrete Angaben dazu, inwiefern und wie häufig in der Studie

unterstützende Maßnahmen im Sinne einer BSC eingesetzt wurden, legt der pU in Modul 4 A nicht vor und verweist auf den Studienbericht.

Insgesamt werden die in der Studie InPedILD erlaubten supportiven Therapien als hinreichend zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC erachtet.

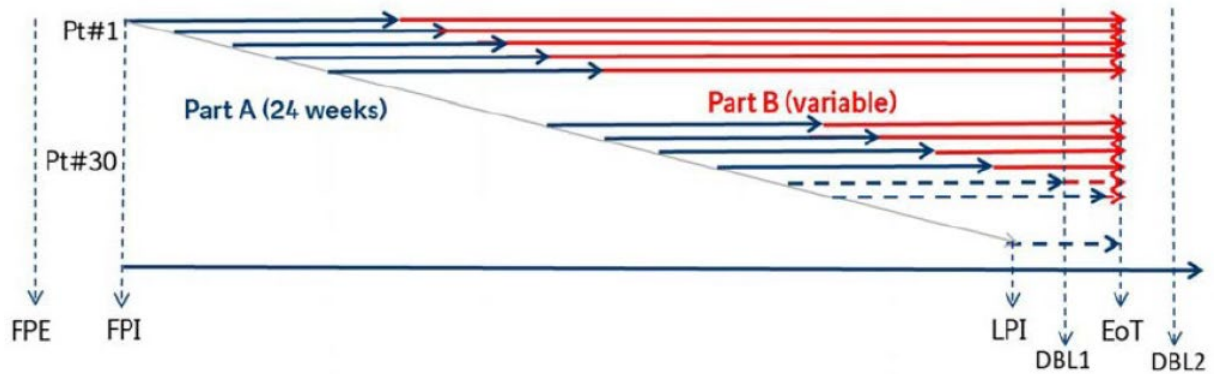
Datenschnitte

Bei der Studie InPedILD handelt es sich um eine abgeschlossene Studie mit einer 24-wöchigen doppelblinden Phase gefolgt von einer offenen Phase. Es waren zu 2 Zeitpunkten Auswertungen geplant:

- 1. Datenschnitt: primäre Analyse, nachdem mindestens 30 randomisierte Patientinnen und Patienten die Pharmakokinetik-Probensammlung zu Woche 26 abgeschlossen hatten
- 2. Datenschnitt: finale Analyse, nachdem alle randomisierten Patientinnen und Patienten die 4-wöchige Follow-up-Phase zum Ende der Behandlung beendet hatten oder in die offene Extensionsstudie InPedILD-ON eingetreten waren.

Das Behandlungsende und die daran anschließende 4-wöchige Follow-up-Phase im Sinne der Definition des 2. Datenschnitts wurde für alle Patientinnen und Patienten dadurch bestimmt, dass ausreichende Daten aus den Pharmakokinetik-Analysen, welche im Rahmen des 1. Datenschnitts durchgeführt wurden, vorlagen. Der Zeitpunkt des Behandlungsendes war dabei unabhängig vom Abschluss der doppelblinden Phase und konnte abhängig vom Zeitpunkt des Studieneintritts während der doppelblinden oder offenen Studienphase stattfinden. Grundsätzlich ist es somit möglich, dass Patientinnen und Patienten bei Beendigung der Therapie die 24-wöchige randomisierte Phase noch nicht abgeschlossen hatten. In der Studie InPedILD traf dies auf jeweils 2 Patientinnen und Patienten im Interventions- bzw. Vergleichsarm zu.

Abbildung 1 zeigt schematisch das Studiendesign und die sich daraus ergebenden 2 Auswertungszeitpunkte.



DBL: Database Lock; EoT: Ende der Behandlung (End-of-Treatment); FPE: First Patient enrolled; FPI: First Patient in (First Patient randomized); LPI: Last Patient in, Pt: Patient

Abbildung 1: Studiendesign der Studie InPedILD inklusive primärer Analyse (DBL1) und finalem Datenschnitt (DBL2) [18]

In Modul 4 A legt der pU Auswertungen zum finalen Datenschnitt für die doppelblinde Phase der Studie InPedILD, d. h. bis Woche 24, vor. Nach Erreichen der 24. Woche konnten die Patientinnen und Patienten in der Studie verbleiben und traten in die offene Phase über. In dieser wurden Patientinnen und Patienten beider Studienarme mit Nintedanib bis zum Studienende behandelt. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Daten der doppelblinden Behandlungsphase zu Woche 24 herangezogen.

Tabelle 8 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Nintedanib + BSC N ^a = 26	Placebo + BSC N ^a = 13
InPedILD		
Alter [Jahre], MW (SD)	12,5 (3,6)	12,9 (2,8)
Geschlecht [w / m], %	62 / 39	62 / 39
Körpergewicht [kg], MW (SD)	40,9 (16,0)	44,7 (21,5)
Körpergewicht, n (%)		
< 13,5 kg	0 (0)	0 (0)
≥ 13,5 kg bis < 23,0 kg	5 (19)	3 (23)
≥ 23,0 kg bis < 33,5 kg	2 (8)	3 (23)
≥ 33,5 kg bis < 57,5 kg	18 (69)	3 (23)
≥ 57,5 kg	1 (4)	4 (31)
Region, n(%)		
Europa	15 (58)	4 (31)
Kanada und USA	6 (23)	7 (54)
andere ^b	5 (19)	2 (15)
Zeit seit ILD-Diagnose [Jahre], Median [Min; Max]	4,1 [0,2; 17,0]	5,4 [1,2; 17,2]
ILD-Diagnose, n (%)		
Surfactant-Protein-Mangel	7 (27)	5 (39)
chronische Hypersensitivitätspneumonitis	2 (8)	0 (0)
toxische / bestrahlungs- / medikamenteninduzierte Pneumonitis	3 (12)	1 (8)
Post-HSCT Fibrose	1 (4)	0 (0)
juvenile rheumatoide Arthritis	1 (4)	0 (0)
juvenile idiopathische Arthritis	0 (0)	1 (8)
systemische Sklerose	4 (15)	3 (23)
Dermatomyositis	1 (4)	0 (0)
andere ^c	7 (27)	3 (23)
Fan Score ^d ≥ 3, n (%)		
ja	17 (65)	6 (46)
nein	9 (35)	7 (54)
Vorliegen ≥ 1 Kriteriums einer klinischen Progression ^e , n (%)		
ja	22 (85)	12 (92)
nein	3 (12)	1 (8)
fehlend	1 (4)	0 (0)
FVC [ml], MW (SD)	1632,8 (913,5)	1931,6 (991,4)
FVC [% des Sollwertes ^f], MW (SD)	57,7 (21,8)	62,9 (22,6)
SpO ₂ am Puls [%], MW (SD)	96,5 (3,0)	96,5 (4,1)
DLCO, korrigiert für Hb [% des Sollwertes] ^g , MW (SD)	52,9 (26,7)	63,1 (10,7)

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC (mehrsseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Nintedanib + BSC N ^a = 26	Placebo + BSC N ^a = 13
Therapieabbruch zu Woche 24, n (%) ^h	3 (12)	0 (0)
Studienabbruch zu Woche 24, n (%)	0 (0)	0 (0)
a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant b. umfasst Argentinien, Brasilien und Mexiko c. gemäß Angaben aus dem EPAR wurden Patientinnen und Patienten mit folgenden Erkrankungen hier zusammengefasst [6]: Copa Syndrome, Copa Gene Mutation, undifferentiated Connective Tissue Disease, post-Infectious Bronchiolitis Obliterans, unspecified ILD, Idiopathic, Sting-associated Vasculopathy im Interventionsarm sowie Desquamative Interstitial Pneumonitis, Influenza H1N1, Unclear (Chronic Diffuse Pulmonary Lung Disease) im Vergleichsarm d. Einteilung der Schweregrade gemäß [19]: 1. Asymptomatisch; 2. Symptomatisch, normale Sauerstoffsättigung bei Raumluft unter allen Bedingungen; 3. Symptomatisch, normale Sauerstoffsättigung bei Raumluft in Ruhe, aber abnorme Sauerstoffsättigung (< 90 %) im Schlaf oder bei Bewegung; 4. Symptomatisch, abnorme Sauerstoffsättigung bei Raumluft in Ruhe (< 90 %); 5. Symptomatisch mit pulmonaler Hypertonie e. Dokumentierte Merkmale einer klinischen Progression im Verlauf der Zeit: FVC-Abnahme von ≥ 5 % bis < 10 % des Sollwertes begleitet von einer Verschlechterung der Symptome oder FVC-Abnahme von ≥ 10 % des Sollwertes oder eine Zunahme der fibrotischen Veränderungen nachgewiesen mittels HRCT oder andere Messgrößen einer klinischen Verschlechterung, die auf eine fortschreitende Lungenerkrankung zurückzuführen sind (z. B. erhöhter Sauerstoffbedarf, verringerte Diffusionskapazität) f. Gemäß Angaben des pU wurden Sollwerte bei jedem Besuch gemäß einer durch die Global Lung Function Initiative entwickelten und validierten Methodik berechnet. g. Angaben beziehen sich auf 18 vs. 9 Patientinnen und Patienten h. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten): UEs (7,7 % vs. 0). Darüber hinaus haben 81 % vs. 85 % der Patientinnen und Patienten die Therapie wie geplant beendet. BSC: Best supportive Care; DLCO: Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenstoffmonoxid; EPAR: European Public Assessment Report; FVC: Forcierte Vitalkapazität; Hb: Hämoglobin; HRCT: hochauflösende Computer-Tomografie; HSCT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; ILD: interstitielle Lungenerkrankung; m: männlich; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SpO₂: Sauerstoffsättigung; UE: unerwünschtes Ereignis; w: weiblich		

Die demografischen und klinischen Charakteristika sind in beiden Behandlungsarmen weitgehend ausgeglichen.

Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel 13 Jahre alt, mehrheitlich weiblich (62 %) und hatten ihre Herkunft überwiegend in Europa und Nordamerika. Die 1. Diagnose einer ILD erhielten die Patientinnen und Patienten im Median 4 bis 5 Jahre vor Studienbeginn. Als häufigste Diagnose lag bei den eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit PF-ILD ein Surfactant-Protein-Mangel (ca. 31 %) vor.

Anmerkungen zur Studienpopulation der Studie InPedILD

Patientinnen und Patienten mit PF-ILD unterschiedlicher Ätiologie sowie anderer Grunderkrankungen

In die Studie InPedILD wurden Patientinnen und Patienten mit klinisch signifikanten fibrosierenden ILD unterschiedlicher Ätiologie eingeschlossen. Der pU begründet die Zusammenfassung unterschiedlicher Grunderkrankungen mit einem fibrosierenden Phänotyp mit gemeinsamen pathophysiologischen Vorgängen, bei denen je nach Grunderkrankung unterschiedliche Arten von Lungenschäden (z. B. entzündliche Prozesse) eine Lungenfibrose auslösen können. Er führt weiter aus, dass angesichts der teilweise extrem seltenen und auch mitunter nicht eindeutig zu klassifizierenden Grunderkrankungen eine nach Grunderkrankung getrennte Bewertung der Patientenrelevanz und Validität der Endpunkte nicht möglich und sinnvoll sei. Aus Sicht des pU würden die Gemeinsamkeiten in der Pathophysiologie, im klinischen Erscheinungsbild und im klinischen Verlauf die Rationale liefern, die Patientenrelevanz der Endpunkte für alle Kinder und Jugendlichen im Anwendungsgebiet der fibrosierenden ILD unabhängig von der Grunderkrankung gemeinsam zu bewerten. Darüberhinausgehende Aussagen, inwieweit sich Ergebnisse der Studie InPedILD auf Patientinnen und Patienten mit PF-ILD anderer, nicht in der Studie abgebildeter Grunderkrankungen übertragen lässt, trifft der pU nicht.

Im Rahmen des Zulassungsprozesses von Nintedanib wurde von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) eine Ad-hoc-Expertengruppe einberufen um die Frage zu erörtern, ob Patientinnen und Patienten mit fibrosierenden ILD unterschiedlicher Ätiologie gemeinsam betrachtet werden können. Diese sieht eine Zusammenfassung fibrosierender ILD unterschiedlicher Ätiologie als geeignete Lösung an, insbesondere aufgrund der ähnlichen Pathomechanismen, und der Seltenheit der einzelnen Grunderkrankungen [6]. Weiterhin werden die Limitationen hinsichtlich der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf fibrosierende ILD anderer Grunderkrankungen sowie die Notwendigkeit weiterer Untersuchungen diesbezüglich beschrieben.

Zusammenfassend beruhen diese Einschätzungen des pU und der EMA auf pathophysiologischen Überlegungen und sind nicht durch Daten gestützt. Das Merkmal „zugrunde liegende ILD-Diagnose“ (Surfactant-Protein-Mangel; chronische Hypersensitivitäts-pneumonitis; toxische oder bestrahlungsinduzierte oder medikamenteninduzierte Pneumonitis; posthämatopoetische Stammzelltransplantation Fibrose; Sarkoidosis; autoimmun ILD; andere ILD) sollte in der Studie im Rahmen von Subgruppenanalysen untersucht werden. Nach Angabe des pUs wurden diese allerdings aufgrund des zu kleinen Anteils an Patientinnen und Patienten je Subgruppe letztlich nicht durchgeführt. Die Studie InPedILD war jedoch auch nicht darauf ausgelegt, um solche Effektmodifikationen nachzuweisen. Insgesamt bleibt unklar, ob die Ergebnisse der Studie InPedILD auf andere, in der Studie unter- oder nicht repräsentierte ILD-Grunderkrankungen übertragbar sind. Die

beschriebene Unsicherheit wird bei der Aussagesicherheit berücksichtigt (siehe Abschnitt I 4.2)

Patientinnen und Patienten mit progredienter Erkrankung

Nintedanib ist unter anderem zugelassen bei fibrosierender ILD vom progredienten Phänotyp. Der Einschluss in die Studie war jedoch nicht auf Patientinnen und Patienten mit progredienten Erkrankungen beschränkt. Gemäß Einschlusskriterien der Studie InPedILD musste eine klinisch signifikante Erkrankung vorliegen. Diese war charakterisiert durch einen Fan Score ≥ 3 oder 1 Merkmal einer klinischen Progression (siehe oben). Der Fan Score [19] ist dabei eine nicht evaluierte Skala, die die Einteilung in Schweregrade nach Parametern wie Sauerstoffsättigung und Symptomatik vornimmt. Wies eine Patientin oder ein Patient demnach einen Fan Score ≥ 3 zu Studienbeginn auf, so war der Einschluss auch ohne dokumentierte Zeichen einer klinischen Progression möglich.

Aus den Patientencharakteristika geht hervor, dass zu Studienbeginn bei ca. 10 % der Patientinnen und Patienten keine klinische Progression vorlag (siehe Tabelle 8). Die Ad-hoc-Expertengruppe der EMA hat im Rahmen des Zulassungsprozesses die Unsicherheiten bezüglich der Diagnose von progredient fibrosierenden Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen insbesondere im Hinblick auf fehlende einheitliche Kriterien und der Heterogenität der Erkrankungen diskutiert und die Notwendigkeit eines multidisziplinären Teams zur Diagnose und Therapie betont. Zusätzlich geht aus den Angaben im Studienbericht hervor, dass Protokollverletzungen hinsichtlich der Einschlusskriterien zum Vorliegen einer fibrosierenden ILD (ca. 5 %) dokumentiert wurden. Grundsätzlich könnte eine Patientin oder ein Patient mehr als eines der genannten Kriterien nicht erfüllen. Es ist somit unklar, wie viele Patientinnen und Patienten dies insgesamt betrifft.

Es wird trotz der beschriebenen Unsicherheiten davon ausgegangen, dass die Studienpopulation der Studie InPedILD die Patientinnen und Patienten mit klinisch signifikanter PF-ILD hinreichend abbildet.

Patientinnen und Patienten mit ILD bei systemischer Sklerose

In die Studie InPedILD wurden Patientinnen und Patienten mit klinisch signifikanten fibrosierenden ILD unterschiedlicher Ätiologie eingeschlossen. Aus den Patientencharakteristika geht hervor, dass ca. 18 % der Patientinnen und Patienten die Diagnose einer ILD mit systemischer Sklerose (SSc-ILD) aufwiesen (siehe Tabelle 8). Diese sind nicht vom Anwendungsgebiet der vorliegenden Nutzenbewertung umfasst (siehe Tabelle 4). In Modul 4 A stellt der pU die Ergebnisse der Gesamtpopulation dar, inklusive der Patientinnen und Patienten mit SSc-ILD. Da es sich dabei um einen geringen Anteil an Patientinnen und Patienten handelt, die nicht im Anwendungsgebiet der vorliegenden Fragestellung liegen, werden die Daten der Gesamtpopulation herangezogen.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 9 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 9: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
InPedILD	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
BSC: Best supportive Care; RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie InPedILD als niedrig eingestuft.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU gibt an, dass im Anwendungsgebiet der fibrosierenden ILD bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren Patientinnen und Patienten mit unterschiedlichen Grunderkrankungen zusammengefasst würden, deren gemeinsames Merkmal das Auftreten einer ILD mit fibrosierendem Phänotyp sei. Er beschreibt weiterhin, dass aufgrund der hohen Anzahl sowie der Seltenheit der möglichen Grunderkrankungen wenig Evidenz zur Häufigkeit der einzelnen Grunderkrankungen in Deutschland vorläge und zusätzlich der Mangel eines einheitlichen Klassifikationssystems den Vergleich der Grunderkrankungen der Studienpopulation mit Literaturdaten erschweren würde. Eine Gegenüberstellung der Verteilung der unterschiedlichen Grunderkrankungen im deutschen Versorgungsalltag einerseits und der Studienpopulation der Studie InPedILD andererseits, wäre daher vor dem Hintergrund der Seltenheit der Erkrankung kaum sinnvoll möglich. Der pU führt aus, dass aufgrund der Vielzahl unterschiedlicher ILD, welche einen fibrosierenden Phänotyp ausbilden könnten, davon auszugehen sei, dass nicht alle in Deutschland vorkommenden Grunderkrankungen einer fibrosierenden ILD vollständig in der Studienpopulation repräsentiert sind. Weiterhin gibt der pU an, dass für die Grunderkrankungen von unterschiedlichen durchschnittlichen Erkrankungsaltern sowie Geschlechterverhältnissen ausgegangen werden muss. Der pU argumentiert jedoch, dass ca. 50 % der Patientinnen und Patienten an europäischen Studienzentren behandelt wurden. Aus Sicht des pU ergäbe sich die Möglichkeit einer Übertragung der Evidenz von der vorliegenden Studienpopulation auf den deutschen Versorgungskontext aus den gemeinsamen pathophysiologischen Vorgängen,

die der Ausbildung und Aufrechterhaltung des fibrosierenden Phänotyps zugrunde liegen. Der pU geht trotz der beschriebenen Limitationen in den Möglichkeiten eines Vergleichs zwischen Studienpopulation und der Zielpopulation in Deutschland davon aus, dass die Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar seien.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor. Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse siehe auch Textabschnitt Anmerkungen zur Studienpopulation der Studie InPedILD.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - akute Exazerbation oder Tod
 - Belastbarkeit mittels 6-Minuten-Gehtest (6MWT)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - Pediatric Quality of Life Questionnaire (PedsQL)
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - Abbruch wegen UEs
 - Leber- und Gallenerkrankungen (Systemorganklasse [SOC], SUE)
 - Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (SOC, unerwünschtes Ereignis [UE])
 - Diarrhö (bevorzugter Begriff [PT], UE)
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 10 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Endpunkte									
	Gesamtmortalität ^a	Akute Exazerbation oder Tod	Belastbarkeit (6MWT)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (PedsQL)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Leber- und Gallenerkrankungen (SOC, SUEs)	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs)	Diarrhö (PT, UEs)	Weitere spezifische UEs
InPedILD	ja	ja	nein ^b	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^c
a. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs oder den Erhebungen des Vitalstatus im eCRF. b. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe nachfolgenden Fließtext c. Es wurden keine weiteren spezifischen UEs basierend auf den in der relevanten Studie aufgetretenen unerwünschten Ereignissen identifiziert. 6MWT: 6-Minuten-Gehtest; BSC: Best supportive Care; eCRF: electronic Case Report Form; PedsQL: Pediatric Quality of Life Questionnaire; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis										

Anmerkungen zu den Endpunkten

Akute Exazerbation oder Tod

In Modul 4 A legt der pU Auswertungen zum kombinierten Endpunkt akute Exazerbationen oder Tod vor. Voraussetzung für das Heranziehen eines kombinierten Endpunkts ist, dass die einzelnen Komponenten von hinreichend ähnlicher Schwere sind. Da es sich bei einer akuten Exazerbation um ein potenziell lebensbedrohliches Ereignis handelt, werden die beiden Komponenten (Exazerbation, Tod) als hinreichend ähnlich bezüglich ihres Schweregrads eingeschätzt.

In der Studie InPedILD wurde eine akute Exazerbation definiert als eine signifikante Verschlechterung der Atemwege über einen Zeitraum von vier Wochen, die eine Änderung der regulären Behandlung erforderlich machte. Für die Einordnung mussten zwei oder mehr der folgenden Kriterien erfüllt sein, deren Erhebung im Rahmen der UEs erfolgte:

- Anstieg der Atemfrequenz um $\geq 20\%$
- Verschlechterung oder Entwicklung einer Dyspnoe
- Verschlechterung oder Entwicklung von Anomalitäten in der Thoraxaufnahme

- Erhöhung des Sauerstoffbedarf zur Erreichung der individuellen Basissättigung (in Ruhe oder bei Belastung)
- Notwendigkeit einer zusätzlichen Beatmungsunterstützung (zusätzlich zum Sauerstoff)
- Verschlechterung der Spirometrie bei Kindern und Jugendlichen, die in der Lage sind, die Tests durchzuführen ($\geq 10\%$ vom Ausgangswert der Vitalkapazität)
- verminderte Belastungstoleranz

Die benannten Kriterien zur Definition einer akuten Exazerbation bei Kindern und Jugendlichen mit PF-ILD basieren auf einem Expertenkonsens [20]. Es bleibt dabei unklar, ob alle eingehenden Ereignisse wie der Anstieg der Atemfrequenz, Verschlechterung bzw. Entwicklung von Anomalitäten in der Thoraxaufnahme oder eine Verschlechterung der Spirometrie als Laborparameter unmittelbar von der Patientin oder dem Patienten spürbar und damit direkt patientenrelevant sind. In der Studie InPedILD ist bis Woche 24 1 Ereignis im Interventionsarm aufgetreten (siehe Abschnitt I 4.3). Aus dem Studienbericht geht hervor, dass basierend auf den PTs schwere Atemstörung, schwere Erhöhung von Kohlendioxid sowie moderate Erhöhung des Sauerstoffverbrauchs bei 1 Patientin oder Patienten die Definitionskriterien einer akuten Exazerbation (Erhöhung des Sauerstoffbedarf zur Erreichung der individuellen Basissättigung und Notwendigkeit einer zusätzlichen Beatmungsunterstützung) erfüllt waren und zu einer Hospitalisierung führten. Daher kann dieses Ereignis als patientenrelevant eingeordnet werden. Die Operationalisierung von akuten Exazerbationen wird in der vorliegenden Datensituation als hinreichend patientenrelevant angesehen.

Der Endpunkt akute Exazerbation oder Tod wird trotz der beschriebenen Unsicherheiten bezüglich der Operationalisierung und der direkten Patientenrelevanz der eingehenden Kriterien in der vorliegenden Nutzenbewertung herangezogen.

Belastbarkeit (erhoben mittels 6MWT)

Für den Endpunkt Belastbarkeit erhoben mittels des 6MWT legt der pU für das Dossier stetige Auswertungen zu Veränderungen vom Ausgangswert bis zu Woche 24 vor. In der Studie wurde der 6MWT zu Baseline (Woche 0) sowie zu Woche 24 und 52 durchgeführt. Laut Angaben des pU werden in Modul 4 A die Ergebnisse zu Woche 24 dargestellt. In das verwendete gemischte Modell mit Messwiederholungen (MMRM) gingen zusätzlich die Daten bis zu Woche 52, also über die randomisierte Behandlungsphase von 24 Wochen hinaus, ein. Er führt weiter aus, dass es sich beim verwendeten Modell um ein MMRM mit festen Effekten für Behandlung zu jeder Visite, Altersgruppe und Ausgangswert zu jeder Visite und zufälligem Effekt für Patientin bzw. Patient basierend auf allen Patientinnen und Patienten mit mindestens einem weiteren Wert zum Ausgangswert bis zu Woche 52 handelt.

Die vom pU vorgelegten Auswertungen sind für die Nutzenbewertung nicht geeignet, da das verwendete Modell zur Berechnung nicht eindeutig ist. Es ist unklar, ob der pU mit der Formulierung „Behandlung zu jeder Visite“ bzw. „Ausgangswert zu jeder Visite“ die Interaktionen zwischen Variablen betrachtet und ob die Variablen Ausgangswert zu Woche 0 und Behandlung separat ins Modell eingehen. Zusätzlich gingen in das Modell auch Werte von Patientinnen und Patienten zu Woche 52 ein. Da die Patientinnen und Patienten nach Woche 24 in die offene Studienphase gewechselt sind und in dieser auch die Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms mit Nintedanib behandelt wurden, ist die eindeutige Zuordnung von Effekten nach Woche 24 nicht möglich.

Insgesamt sind daher die vom pU vorgelegten Auswertungen zum Endpunkt Belastbarkeit, erhoben mittels 6MWT, nicht für die Nutzenbewertung geeignet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels PedsQL)

Zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der Studie InPedILD legt der pU das generischen Instrument PedsQL zur Erfassung der Lebensqualität von Kindern und Jugendlichen vor. Der Fragebogen umfasst 23 Fragen und bildet die gesundheitsbezogene Lebensqualität über die 4 Dimensionen körperliche Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion sowie schulische Funktion ab [21]. Abhängig vom Alter der Patientinnen und Patienten wurden unterschiedliche Fragebogen ausgefüllt: PedsQL Young Child Report (< 8 Jahre), PedsQL Child Report (8 bis < 13 Jahre) und der PedsQL Report for Teens ($\geq$ 13 Jahre). Die Erhebung erfolgte jeweils zum Zeitpunkt des Screenings, zu Woche 24 und Woche 52. Der pU legt für alle Patientinnen und Patienten Auswertungen der patientenberichteten Version sowie Auswertungen der elternberichteten Version vor. Eine direkte Einschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patientinnen und Patienten durch die patientenberichtete Version des Instruments wird gegenüber der elternberichteten Erhebung bevorzugt und für die Beurteilung des Zusatznutzens herangezogen.

Der pU legt im Dossier für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität unter anderem Responderanalysen jeweils zu einer Verbesserung bzw. Verschlechterung um $\geq$ 15 Punkte vor (Skalenspannweite 0 bis 100), die nicht a priori präspezifiziert waren. Die in den vom pU vorgelegten Auswertungen verwendeten Responsekriterien von 15 Punkten entsprechen den in den Allgemeinen Methoden des Instituts [22] beschriebenen Anforderungen für Responsekriterien, die hinreichend sicher eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung abbilden. Aufgrund des im vorliegenden Anwendungsgebiet zu erwartenden progredienten Krankheitsverlauf wird in der vorliegenden Nutzenbewertung die Verschlechterung als geeignete Operationalisierung betrachtet.

Zusammenfassend werden für die Nutzenbewertung für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mittels PedsQL, die Responderanalysen zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte zu Woche 24 in der patientenberichteten Version herangezogen.

FVC

Der pU präsentiert in Modul 4 A für die Kategorie Morbidität Ergebnisse zu dem Endpunkt FVC und beschreibt, dass aus seiner Sicht aus diesem Endpunkt Aussagen zur Mortalität abgeleitet werden können. Er verweist dabei auf das Dossier zu Nintedanib im Anwendungsgebiet anderer chronischer PF-ILD [23] bei Erwachsenen. Entsprechend der in den Nutzenbewertungen zu Nintedanib [24] dargestellten Gründen sind die vom pU vorgelegten Daten zur Surrogatvalidierung zwar grundsätzlich geeignet, allerdings ist die Durchführung der Methodik zur Berechnung des Surrogate-Threshold-Effect fehlerhaft, was zu einer Unterschätzung des Surrogate-Threshold-Effects führt. Insgesamt ist damit in der vorliegenden Situation der Effekt auf das Surrogat nicht groß genug, um einen Effekt auf das Gesamtüberleben abzuleiten. Darüber hinaus handelt es sich bei der Surrogatvalidierung auf die der pU verweist, um eine Surrogatvalidierung der FVC für die Mortalität, er ordnet den Endpunkt in seinem vorliegenden Dossier jedoch der Morbidität zu. Weitere Angaben, ob sich aus der FVC auch Effekte auf die Endpunkte der Kategorie Morbidität ableiten ließen, legt der pU nicht vor. Des Weiteren legt der pU keine Daten vor, die einen Effekt für Kinder und Jugendliche ableiten ließen.

Zusammenfassend ist die FVC eine prognostische Kenngröße der Lungenfunktionsdiagnostik und damit ein Surrogatparameter. Die vom pU vorgelegte Surrogatvalidierung ist nicht geeignet, um einen Effekt auf die Endpunkte der Kategorie Morbidität abzuleiten. Die FVC wird daher nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Nebenwirkungen

Erfassung von erkrankungsbezogenen Ereignissen

Der pU legt zu den Endpunkten UEs sowie SUEs Analysen jeweils mit und ohne erkrankungsbezogene Ereignisse vor. Er gibt an, dass er durch die Prüferin bzw. den Prüfer erhobene akute Exazerbationen als erkrankungsbezogenes Ereignis bewertet. Bei den Analysen ohne erkrankungsbezogene Ereignisse bleibt anhand der verfügbaren Informationen unklar, welche PTs als erkrankungsbezogene Ereignisse nicht berücksichtigt werden. Zusätzlich bleibt unklar, ob gegebenenfalls weitere Ereignisse als erkrankungsbezogen bewertet werden könnten. Da jedoch in die Gesamtrate der SUEs keine Ereignisse eingehen, die eindeutig der Grunderkrankung zuzuordnen sind, wird die Gesamtrate der SUEs ohne erkrankungsbezogene Ereignisse für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

SUEs

Neben der Erfassung von SUEs gemäß der gängigen Definition beschreibt der pU im Studienprotokoll zusätzlich die Erfassung von UEs, die als „immer schwerwiegend“ einzuordnen sind. Er verweist dafür auf eine Liste von UEs, die gemäß ihrer Natur immer als schwerwiegend einzustufen sind, auch wenn diese die definierten Kriterien für SUEs nicht erfüllen. Es ist unklar, welche Ereignisse in diese Erhebung eingehen. In der vorliegenden Datensituation bleibt diese Unsicherheit jedoch ohne Konsequenz für die Nutzenbewertung.

I 4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 11 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 11: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Studienebene	Endpunkte								
		Gesamtmortalität ^a	Akute Exazerbation oder Tod	Belastbarkeit (6MWT)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (PedsQL)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Leber- und Gallenerkrankungen (SOC, SUEs)	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs)	Diarrhö (PT, UEs)
InPedILD	N	N	N	– ^b	H ^c	N	N	N	N	N
a. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs oder den Erhebungen des Vitalstatus im eCRF. b. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe die Abschnitte I 4.1 der vorliegenden Dossierbewertung c. hoher Anteil an Patientinnen und Patienten (> 10 %), die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden 6MWT: 6-Minuten-Gehtest; BSC: Best supportive Care; eCRF: electronic Case Report Form; H: hoch; N: niedrig; PedsQL: Pediatric Quality of Life Questionnaire; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis										

Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der Endpunkte Gesamtmortalität, akute Exazerbationen oder Tod und die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen wird als niedrig eingestuft. Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mittels PedsQL, wird das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse aufgrund des hohen Anteils (> 10 %) an Patientinnen und Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden, als hoch eingeschätzt.

Für den Endpunkt Belastbarkeit, erhoben mittels 6MWT, liegen keine geeigneten Auswertungen vor (siehe Abschnitt I 4.1), daher entfällt die Einschätzung des Verzerrungspotentials für diesen Endpunkt.

Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

Unter Berücksichtigung der vom pU in Modul 4 A des Dossiers aufgeführten Angaben ist davon auszugehen, dass nicht alle in die Studie InPedILD eingeschlossenen Patientinnen und Patienten vom Anwendungsgebiet der vorliegenden Fragestellung der klinisch signifikanten PF-ILD umfasst sind. Diese Einschätzung ergibt sich daraus, dass ein Teil der Patientinnen und Patienten nicht die Kriterien einer fibrosierenden Erkrankung gemäß Einschlusskriterien erfüllte, keine klinisch dokumentierten Anzeichen einer Progression aufwiesen und zusätzlich ein Teil der Patientinnen Patienten dem Anwendungsgebiet der SSc-ILD zuzuordnen sind (zur detaillierten Erläuterung siehe Abschnitt I 3.2). Die Aussagesicherheit der Studienergebnisse für die vorliegende Fragestellung ist daher eingeschränkt. Auf Basis der aus der Studie InPedILD vorliegenden Informationen können für alle dargestellten Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

I 4.3 Ergebnisse

Tabelle 12 und Tabelle 13 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Nintedanib + BSC mit Placebo + BSC bei Patientinnen und Patienten im Alter von 6 bis 17 Jahren mit klinisch signifikanter PF-ILD zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Die Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen sind in I Anhang B und die Tabellen zu häufigen UEs, SUEs und Abbrüchen wegen UEs in I Anhang C dargestellt.

Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Zeitpunkt	Nintedanib + BSC			Placebo + BSC			Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC HR [95 %-KI]; p- Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		
InPedILD							
Mortalität							
Gesamtmortalität ^a (zu Woche 24)	26	n. e. 0 (0)		13	n. e. 0 (0)		–
Morbidität (zu Woche 24)							
akute Exazerbation ^b oder Tod	26	n. e. 1 (3,9)		13	n. e. 0 (0)		k. A. ^c
	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 24 MW (SE)	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 24 MW (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert
Belastbarkeit (6MWT)	keine geeigneten Daten ^d						
a. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs oder den Erhebungen des Vitalstatus im eCRF. b. akute Exazerbationen waren definiert als eine signifikante Verschlechterung der Atemwege über einen Zeitraum von vier Wochen, die eine Änderung der regulären Behandlung erforderlich machte, basierend auf zwei oder mehr der folgenden Kriterien: Anstieg der Atemfrequenz um ≥ 20 %, Verschlechterung oder Entwicklung einer Dyspnoe, Verschlechterung oder Entwicklung von Anomalitäten in der Thoraxaufnahme, Erhöhung des Sauerstoffbedarf zur Erreichung der individuellen Basissättigung (in Ruhe oder bei Belastung), Notwendigkeit einer zusätzlichen Beatmungsunterstützung (zusätzlich zum Sauerstoff), Verschlechterung der Spirometrie bei Kindern und Jugendlichen, die in der Lage sind, die Tests durchzuführen (≥ 10 % vom Ausgangswert der Vitalkapazität), verminderte Belastungstoleranz. c. Der pU verzichtet aufgrund der geringen Ereigniszahl auf die Berechnungen zu HR (inklusive 95 %-KI) und p-Wert. d. zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1 6MWT: 6-Minuten-Gehtest; BSC: Best supportive Care; eCRF: electronic Case Report Form; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler							

Tabelle 13: Ergebnisse (Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Zeitpunkt	Nintedanib + BSC		Placebo + BSC		Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
InPedILD					
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
PedsQL – Verschlechterung um ≥ 15 Punkte zu Woche 24 ^b	21	0 (0)	11	1 (9,1)	n. b. ^c
Nebenwirkungen (zu Woche 24)					
UEs (ergänzend dargestellt)	26	22 (84,6)	13	11 (84,6)	–
SUEs	26	1 (3,8)	13	1 (7,7)	0,5 [0,03; 7,37]; 0,734
Abbruch wegen UEs	26	2 (7,7)	13	0 (0)	2,59 [0,13; 50,38]; 0,397
Leber- und Gallenerkrankungen (SOC, SUEs)	26	0 (0)	13	0 (0)	n. b.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs)	26	22 (84,6)	13	11 (84,6)	1,00 [0,75; 1,33]; > 0,999
Diarrhö (PT, UEs)	26	10 (38,5)	13	2 (15,4)	2,50 [0,64; 9,78]; 0,163
a. wenn nicht anders angegeben: eigene Berechnung von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [25]); Im Fall von 0 Ereignissen in einem Studienarm wurde bei der Berechnung von Effekt und KI der Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen verwendet. b. Eine Abnahme des Scores um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100). c. Log-Link-Poisson-Modell mit robuster Varianzschätzung mit den Kovariablen Ausgangswert (stetig), Altersgruppe (6 bis < 12 Jahre, 12 bis < 18 Jahre) und Behandlungsgruppe BSC: Best supportive Care; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; PedsQL: Pediatric Quality of Life Questionnaire; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis					

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden (siehe Abschnitt I 4.2).

Mortalität

Es traten keine Todesfälle im Studienverlauf auf. Es ergibt sich für den Endpunkt Gesamtmortalität kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nintedanib + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Akute Exazerbation oder Tod

Für den Endpunkt akute Exazerbation oder Tod zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nintedanib + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Belastbarkeit (6MWT)

Für den Endpunkt Belastbarkeit, erhoben mittels 6MWT, liegen keine geeigneten Daten vor (zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1). Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nintedanib + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (PedsQL)

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mittels PedsQL, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nintedanib + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Nintedanib + BSC im Vergleich zu BSC, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit jeweils nicht belegt.

Spezifische UEs

Leber- und Gallenerkrankungen (SUEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (UEs), Diarrhö (UEs)

Für die Endpunkte Leber- und Gallenerkrankungen (SUEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (UEs) sowie Diarrhö (UEs) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Nintedanib + BSC im Vergleich zu BSC, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit jeweils nicht belegt.

I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die folgenden Subgruppenmerkmale betrachtet:

- Alter (6 bis < 12 Jahre vs. ≥ 12 bis < 17 Jahre)
- Geschlecht (weiblich vs. männlich)

Alle genannten Subgruppenmerkmale und Trennwerte waren für die primären Endpunkte Dosisexposition und Sicherheitsprofil präspezifiziert.

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p -Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Aus den vorliegenden Subgruppenanalysen ergeben sich unter Anwendung der oben beschriebenen Methodik keine Effektmodifikationen.

I 4.5 Evidenztransfer

Der pU zieht zur Bewertung des Zusatznutzens von Nintedanib bei Kindern und Jugendlichen zusätzlich zur Studie InPedILD im Rahmen eines Evidenztransfers die bereits aus der Dossierbewertung A20-71 [24] bekannte Studie INBUILD mit Erwachsenen heran. Bei der Studie INBUILD handelt es sich um eine placebokontrollierte randomisierte Parallelgruppenstudie zu Nintedanib. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit chronischer PF-ILD, welche unter anderem definiert waren durch Merkmale einer diffus fibrosierenden Lungenerkrankung in > 10 % des Lungenvolumens diagnostiziert mittels HRCT. Die Patientinnen und Patienten mussten innerhalb von 24 Monaten vor Screening trotz einer patientenindividuellen Therapie eine Verschlechterung der Lungenfunktion und respiratorischen Symptomen oder ein Fortschreiten fibrotischer Veränderungen der Lunge in bildgebenden Verfahren aufweisen. Weitere Einschlusskriterien waren eine Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität von 30 bis 80 % des Sollwertes und eine FVC von ≥ 45 % des Sollwertes. Patientinnen und Patienten mit der Diagnose Idiopathische Lungenfibrose wurden nicht in die Studien eingeschlossen. Grundsätzlich konnten die an der Studie beteiligten Ärztinnen und Ärzte nach eigenem Ermessen zusätzlich zur Studienmedikation individuell indizierte Arzneimittel in beiden Studienarmen einsetzen, sofern diese nicht explizit gemäß Studienprotokoll ausgeschlossen waren. Insgesamt wurden die in der Studie INBUILD

erlaubten supportiven Therapien als hinreichend zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC erachtet. Für eine detaillierte Ausführungen zu Studien- und Interventionscharakteristika wird auf die Dossierbewertung A20-71 verwiesen [24].

Vorgehen des pU

Der pU zieht zur Bewertung des Zusatznutzens die Gesamtpopulation der Studie INBUILD mit Erwachsenen heran, um deren Ergebnisse auf die Zielpopulation der Kinder und Jugendlichen im vorliegenden Anwendungsgebiet zu übertragen. Er begründet die Notwendigkeit eines Evidenztransfers damit, dass die von ihm in Modul 4 A dargestellte Studie InPedILD aufgrund der geringen Prävalenz bei Kindern und Jugendlichen im Rahmen des pädiatrischen Prüfplans als Pharmakokinetik- und Sicherheitsstudie konzipiert wurde. Wirksamkeitsendpunkte wurden in der Studie InPedILD nur supportiv erhoben. Laut Angaben des pU basiert die Zulassung des pädiatrischen Anwendungsgebietes von Nintedanib zum einen auf der vorgelegten Studie InPedILD und wird zum anderen durch die Übertragbarkeit der Wirksamkeit und Sicherheit von der erwachsenen Patientenpopulation auf die pädiatrische Patientenpopulation begründet.

Der pU ist der Auffassung, dass die Voraussetzungen für einen Evidenztransfer erfüllt sind. Er benennt hierzu unter Bezugnahme auf die EMA verschiedene Kriterien [26]. So sei der Wirkmechanismus von Nintedanib bei Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen vergleichbar und die Pathogenese und das Krankheitsbild hinreichend ähnlich. Zudem sei die vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie bei Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen identisch und ein Zusatznutzen von Nintedanib bei Erwachsenen im Anwendungsgebiet anderer chronischer PF-ILD festgestellt worden. Der pU benennt weiterhin konsistente Effekte zugunsten von Nintedanib in den Endpunkten FVC und Sauerstoffsättigung sowie vergleichbare Ergebnisse zur Sicherheit von Nintedanib in der Anwendung bei pädiatrischen und erwachsenen Patientinnen und Patienten.

Bewertung der Daten und des Vorgehens des pU

Die Ableitung des Zusatznutzens für Erwachsene im Anwendungsgebiet der chronischen PF-ILD beruhte maßgeblich auf dem Endpunkt akute Exazerbationen oder Tod. Akute Exazerbationen waren in der Studie INBUILD definiert als akute, klinisch signifikante Verschlechterung der Atemwege, die durch den Nachweis einer neuen weitverbreiteten alveolären Anomalie einschließlich Vorliegen aller folgenden Merkmale gekennzeichnet war:

- vorangegangene oder gleichzeitige Diagnose einer ILD,
- akute Verschlechterung oder Entwicklung einer Dyspnoe, typischerweise mit einer Dauer von weniger als einem Monat

- in der Computertomografie neu aufgetretene bilateraler Milchglastrübung und / oder Konsolidierungen überlagert von einem Computertomografie-Muster, das mit dem einer fibrotischen ILD konsistent ist
- die Verschlechterung ist nicht vollständig durch eine Herzinsuffizienz oder Flüssigkeitseinlagerung zu erklären.

Demgegenüber standen Hinweise auf einen höheren Schaden von Nintedanib bei verschiedenen Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen.

In Anbetracht der Datensituation in der vorliegenden, sehr kleinen Stichprobe und der Problematik, dass im maßgeblichen Endpunkt akute Exazerbationen die Operationalisierung zwischen den Studien InPedILD und INBUILD gegebenenfalls nicht vergleichbar ist, ist in der vorliegenden Situation ein Evidenztransfer nicht möglich.

Unabhängig davon hat der pU in Modul 4 A des Dossiers keine aktuelle Informationsbeschaffung für die Ausgangspopulation der Erwachsenen durchgeführt und ein hinreichend geeignetes angrenzendes Altersstratum, als zu bevorzugende Annäherung an die Zielpopulation, nicht ausreichend aufbereitet. Es ist anzumerken, dass die Adressierung dieser Aspekte das Fazit bezüglich der Eignung des Evidenztransfers in der vorliegenden Fragestellung nicht ändern kann.

Zusammenfassend ist auf Basis der vorliegenden Daten die Übertragung der Ergebnisse von Erwachsenen aus der Studie INBUILD auf Kinder und Jugendliche nicht möglich.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [22].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Kapitel I 4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 14).

Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Nintedanib vs. BSC

Endpunktkategorie Endpunkt	Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC Median der Zeit bis zum Ereignis (Wochen) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamtmortalität	Median: n. e. vs. n. e. HR: –	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
akute Exazerbation oder Tod	Median: n. e. vs. n. e. HR: –	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Belastbarkeit (6MWT)	keine geeigneten Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
PedsQL –Verschlechterung um ≥ 15 Punkte zu Woche 24	0 % vs. 9,1 % RR: –	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	3,8 % vs. 7,7 % RR: 0,5 [0,03; 7,37] p = 0,734	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	7,7 % vs. 0 % RR: 2,59 [0,13; 50,38] p = 0,397	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Leber- und Gallenerkrankungen (SUEs)	0 % vs. 0 % RR: –	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs)	84,6 % vs. 84,6 % RR: 1,00 [0,75; 1,33] p > 0,999	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Diarrhö (UEs)	38,5 % vs. 15,4 % RR: 2,50 [0,64; 9,78] p = 0,163	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) 6MWT: 6-Minuten-Gehtest; BSC: Best supportive Care; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; n.e.: nicht erreicht; PedsQL: Pediatric Quality of Life Questionnaire; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis		

I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 15 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 15: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Nintedanib im Vergleich zu BSC

Positive Effekte	Negative Effekte
–	–
Es liegen keine geeigneten Daten für den Endpunkt Belastbarkeit (6MWT) aus der Kategorie Morbidität vor.	
6MWT: 6-Minuten-Gehtest; BSC: Best supportive Care	

In der Studie InPedILD zeigen sich weder Effekte zum Vorteil noch zum Nachteil von Nintedanib im Vergleich mit BSC.

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten im Alter von 6 bis 17 Jahren mit klinisch signifikanten PF-ILD keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nintedanib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC.

Tabelle 16 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Nintedanib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 16: Nintedanib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit klinisch signifikanten progredient fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen (PF-ILD) ^b	BSC ^{c, d}	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Hinsichtlich der Patientenpopulation ist die Zusammenfassung von Patienten mit PF-ILD unterschiedlicher Diagnose / Ätiologie sowie die zugrundeliegende medizinische Rationale dieser Zusammenfassung zu begründen, darzustellen und zu diskutieren – ebenso wie ggf. die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Patientinnen und Patienten der vom Anwendungsgebiet umfassten Zielpopulation, die nicht von der Studienpopulation umfasst sind. c. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. d. weitere Hinweise des G-BA ▫ Zur Behandlung interstitieller Lungenerkrankungen sind Methylprednisolon, Prednisolon und Prednison zugelassen, haben jedoch bei der PF-ILD einen untergeordneten Stellenwert. Nicht medikamentöse Maßnahmen im Sinne der Heilmittel-Richtlinie bzw. des Heilmittelkatalogs können zur Linderung der Symptome beitragen. Die Art und der Umfang der zum Einsatz kommenden Maßnahmen sind zu dokumentieren. ▫ Eine Lungentransplantation kommt für Patientinnen und Patienten mit progredient verlaufenden interstitiellen Lungenerkrankungen grundsätzlich als Therapieoption in Betracht. Vor dem Hintergrund, dass die Möglichkeit einer Lungentransplantation maßgeblich durch patientenindividuelle Kriterien bestimmt wird, u. a. Komorbiditäten, und zudem eine limitierte Verfügbarkeit von geeigneten Spenderorganen zu berücksichtigen ist, kann hinsichtlich der Lungentransplantation nicht von einer regelhaften Therapieoption für die Patientinnen und Patienten laut vorliegendem Anwendungsgebiet ausgegangen werden. Dennoch könnten Patientinnen und Patienten in Studien, die für die Nutzenbewertung herangezogen werden, auch im Falle einer Lungentransplantation im Verlauf der Studie im Sinne eines erlaubten Behandlungswechsels berücksichtigt werden. Ein derartiger Behandlungswechsel könnte der Versorgungsrealität entsprechen. Diese Patientinnen und Patienten sollten auch nach Beendigung der Prüf- bzw. Vergleichsintervention der Studie weiter beobachtet werden. BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PF-ILD: progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankungen		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der auf Basis eines Evidenztransfers einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 6 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Boehringer Ingelheim Pharma. Clinical Trial Report InPedILD (Revision No. 2): A double blind, randomised, placebo-controlled trial to evaluate the dose-exposure and safety of nintedanib per os on top of standard of care for 24 weeks, followed by open label treatment with nintedanib of variable duration, in children and adolescents (6 to 17 year-old) with clinically significant fibrosing Interstitial Lung Disease [unveröffentlicht]. 2023.
3. Boehringer Ingelheim Pharma. Zusatzauswertungen zu Studie 1199-0337 - (InPedILD) [unveröffentlicht]. 2025.
4. Boehringer Ingelheim. A Study to Find Out How Nintedanib is Taken up in the Body and How Well it is Tolerated in Children and Adolescents With Interstitial Lung Disease (ILD) (InPedILD) [online]. 2024 [Zugriff: 21.03.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04093024>.
5. Boehringer Ingelheim España. A double blind, randomised, placebo-controlled trial to evaluate the dose-exposure and safety of nintedanib per os on top of standard of care for 24 weeks, followed by open label treatment with nintedanib of variable duration, in children and adolescents (6 to 17 year-old) with clinically significant fibrosing Interstitial Lung Disease [online]. [Zugriff: 21.03.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004530-14.
6. European Medicines Agency. OFEV; Assessment report [online]. 2024 [Zugriff: 10.04.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/ofev-h-c-003821-x-0057-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
7. Deterding R, Griese M, Deutsch G et al. Study design of a randomised, placebo-controlled trial of nintedanib in children and adolescents with fibrosing interstitial lung disease. ERJ Open Res 2021; 7(2). <https://doi.org/10.1183/23120541.00805-2020>.
8. Deterding R, Young LR, DeBoer EM et al. Nintedanib in children and adolescents with fibrosing interstitial lung diseases. Eur Respir J 2023; 61(2). <https://doi.org/10.1183/13993003.01512-2022>.
9. An Open-label Trial of the Long-term Safety and Tolerability of Nintedanib Per os, on Top of Standard of Care, Over at Least 3 Years, in Children and Adolescents With Clinically Significant Fibrosing Interstitial Lung Disease (InPedILD-ON) [online]. 2024. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05285982>.

10. Boehringer Ingelheim Pharma. Ofev: EPAR - Product Information [online]. 2025 [Zugriff: 10.03.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/ofev-epar-product-information_de.pdf.
11. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin. S1-Leitlinie "Interdisziplinäre Diagnostik interstitieller Lungenerkrankungen im Erwachsenenalter" (AWMF Registernr. 020-028) [online]. 2023 [Zugriff: 18.02.2025]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/020-028l_S1_Interdisziplinaere-Diagnostik-interstitieller-Lungenerkrankungen-im-Erwachsenenalter_2023-01_1.pdf.
12. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin. S2k-Leitlinie "Pharmakotherapie der idiopathischen Lungenfibrose (ein Update) und anderer progredienter pulmonaler Fibrosen" (AWMF Registernr. 020-025) [online]. 2022 [Zugriff: 18.02.2025]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/020-025l_S2k_Idiopathische-Lungenfibrose-Update-medikamentose-Therapie_2022-11.pdf.
13. Kurland G, Deterding RR, Hagood JS et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: classification, evaluation, and management of childhood interstitial lung disease in infancy. Am J Respir Crit Care Med 2013; 188(3): 376-394. <https://doi.org/10.1164/rccm.201305-0923ST>.
14. Acis Arzneimittel. Prednison acis [online]. 03.2022 [Zugriff: 04.04.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
15. Pharmapol. Okrido [online]. 05.2021 [Zugriff: 04.04.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
16. Sanofi. Urbason 4 mg/8 mg/16 mg/40 mg Tabletten [online]. 08.2022 [Zugriff: 04.04.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
17. Bush A, Cunningham S, de Blic J et al. European protocols for the diagnosis and initial treatment of interstitial lung disease in children. Thorax 2015; 70(11): 1078-1084. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-207349>.
18. Boehringer Ingelheim Pharma. Nintedanib (Ofev); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2025: [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1177/#dossier>].
19. Fan LL, Kozinetz CA. Factors influencing survival in children with chronic interstitial lung disease. Am J Respir Crit Care Med 1997; 156(3 Pt 1): 939-942. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.156.3.9703051>.
20. Clement A, de Blic J, Epaud R et al. Management of children with interstitial lung diseases: the difficult issue of acute exacerbations. Eur Respir J 2016; 48(6): 1559-1563. <https://doi.org/10.1183/13993003.01900-2016>.

21. Varni JW. The PedsQL Measurment Model for the Pediatric Quality of Life Inventory: about the model [online]. [Zugriff: 09.04.2025]. URL: https://www.pedsql.org/about_pedsql.html.
22. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.
23. Boehringer Ingelheim Pharma. Nintedanib (Ofev); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2020 [Zugriff: 16.12.2020]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/578/#dossier>.
24. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nintedanib (andere chronische progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankungen) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2020 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a20-71_nintedanib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
25. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574. [https://doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).
26. European Medicines Agency. Reflection paper on the use of extrapolation in the development of medicines for paediatrics [online]. 2018 [Zugriff: 09.04.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/adopted-reflection-paper-use-extrapolation-development-medicines-paediatrics-revision-1_en.pdf.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

1. *ClinicalTrials.gov*

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
nintedanib OR BIBF-1120 [Intervention/treatment] AND Interstitial Lung Diseases OR Systemic Scleroderma [Condition/disease]

2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
(nintedanib* OR "BIBF 1120" OR BIBF1120 OR BIBF-1120) AND ("interstitial lung" OR sclerosis OR scleroderma)

3. *Clinical Trials Information System (CTIS)*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>
- Eingabeoberfläche: Basic Search (Contain any of these terms)

Suchstrategie
nintedanib, BIBF-1120, BIBF1120 [Contain any of these terms]

I Anhang B Kaplan-Meier-Kurven

I Anhang B.1 Morbidität

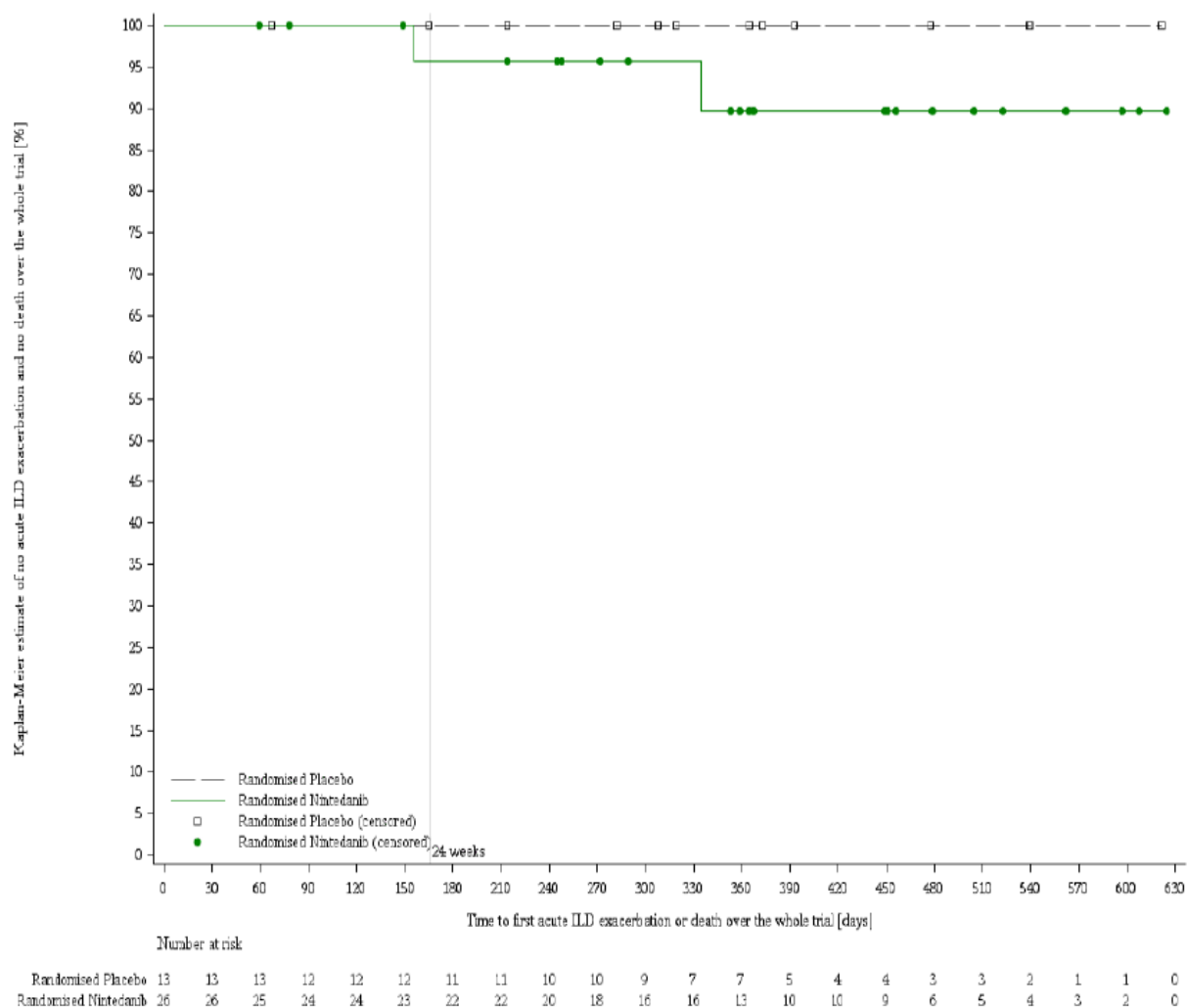


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt akute Exazerbation oder Tod (finaler Datenschnitt: 15.06.2022)

I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs und SUEs Ereignisse für SOCs und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 17: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nintedanib + BSC N = 26	Placebo + BSC N = 13
InPedILD		
Gesamtrate UEs	22 (84,6)	11 (84,6)
Gastrointestinal disorders	22 (84,6)	11 (84,6)
Abdominal pain	5 (19,2)	3 (23,1)
Dental caries	7 (26,9)	3 (23,1)
Diarrhoea	10 (38,5)	2 (15,4)
Faeces soft	1 (3,8)	2 (15,4)
Nausea	5 (19,2)	3 (23,1)
Tooth impacted	2 (7,7)	2 (15,4)
Vomiting	7 (26,9)	3 (23,1)
General disorders and administration site conditions	8 (30,8)	3 (23,1)
Fatigue	2 (7,7)	2 (15,4)
Pyrexia	3 (11,5)	1 (7,7)
Infections and infestations	10 (38,5)	3 (23,1)
COVID-19	5 (19,2)	1 (7,7)
Rhinitis	3 (11,5)	0 (0)
Investigations	2 (7,7)	3 (23,1)
X-ray limb abnormal	0 (0)	2 (15,4)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	6 (23,1)	2 (15,4)
Nervous system disorders	3 (11,5)	3 (23,1)
Headache	3 (11,5)	1 (7,7)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	4 (15,4)	4 (30,8)
Epistaxis	0 (0)	2 (15,4)
Oropharyngeal pain	1 (3,8)	2 (15,4)
Skin and subcutaneous tissue disorders	2 (7,7)	2 (15,4)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 10 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. MedDRA-Version 25.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen BSC: Best supportive Care; COVID-19: Coronavirus Erkrankung 2019; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 18: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nintedanib + BSC N = 26	Placebo + BSC N = 13
InPedILD		
Gesamtrate SUEs	2 (7,7)	1 (7,7)
Nervous system disorders	0 (0)	1 (7,7)
Frontal lobe epilepsy	0 (0)	1 (7,7)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. MedDRA-Version 25.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen BSC: Best supportive Care; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis;		

Tabelle 19: Abbruch wegen UEs– RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nintedanib + BSC N = 26	Placebo + BSC N = 13
InPedILD		
Gesamtrate Abbruch wegen UEs	2 (7,7)	0 (0)
Hepatobiliary disorders	1 (3,8)	0 (0)
Liver injury	1 (3,8)	0 (0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (3,8)	0 (0)
Epiphyses premature fusion	1 (3,8)	0 (0)
a. MedDRA-Version 25.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen BSC: Best supportive Care; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

I Anhang D Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„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

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.“

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis	II.3
II Abkürzungsverzeichnis	II.4
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2).....	II.5
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.5
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.5
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.5
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.5
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.8
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.9
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.9
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.10
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).II.11	II.11
II 2.1 Behandlungsdauer	II.11
II 2.2 Verbrauch.....	II.11
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.11
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.12
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.12
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.13
II 2.7 Versorgungsanteile	II.14
II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A, Abschnitt 3.6).....	II.15
II 4 Literatur	II.16

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.6
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.10
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.13

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BSC	Best supportive Care
FVC	forcierte Vitalkapazität
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HRCT	High-Resolution computed Tomography (hochauflösende Computertomografie)
ILD	Interstitial Lung Disease (interstitielle Lungenerkrankungen)
PF-ILD	progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankungen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SSc-ILD	interstitielle Lungenerkrankungen mit systemischer Sklerose

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die klinisch signifikanten progredient fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen (PF-ILD) stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Nintedanib wird gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren zur Behandlung von klinisch signifikanten PF-ILD angewendet [1].

Da die Fachinformation von Nintedanib Patientinnen und Patienten mit interstitiellen Lungenerkrankungen (ILD) mit systemischer Sklerose (SSc-ILD) in einem separaten Anwendungsgebiet erfasst [1], sind diese von der vorliegenden Zielpopulation ausgeschlossen.

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU besteht ein hoher therapeutischer Bedarf im Therapiegebiet der ILD im Kindesalter, da es trotz einer patientenindividuellen Versorgung zu einer hohen Krankheitslast und hoher Mortalität komme und bisher keine zielgerichteten antifibrotischen Therapien dafür zugelassen sind.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU ermittelt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Tabelle 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden. Im Parallelprojekt zu Nintedanib (Dossierbewertung A25-29) [2] ist die Herleitung der Patientenzahl nahezu identisch – bis auf den letzten Schritt.

Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil	Ergebnis (Personenzahl)
1	Kinder und Jugendliche im Alter von 0 bis 17 Jahren in Deutschland im Jahr 2025	-	14 348 300
2	Prävalenz der Kinder und Jugendlichen mit ILD	3,6–46,5 pro 1 000 000	52–668
3	fibrosierende ILD	4,2–15,3 %	2–102
4	Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren	44–47 %	1–49
5	GKV-Anteil	87,7 %	1–43
6	Kinder und Jugendliche mit klinisch signifikanten PF-ILD	82,5 %	1–35
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; ILD: interstitielle Lungenerkrankungen; PF-ILD: progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankungen; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

Schritt 1: Kinder und Jugendliche im Alter von 0 bis 17 Jahren in Deutschland im Jahr 2025

Der pU gibt an, dass im Jahr 2025 insgesamt 14 348 300 Personen in der Altersgruppe 0 bis 17 Jahre gemäß der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamts in Deutschland leben (Basis: 31.12.2021, Variante G2-L2-W1; Geburten und Lebenserwartung moderat, Wanderungssaldo niedrig) [3].

Schritt 2: Prävalenz der Kinder und Jugendlichen mit ILD

Für die Untergrenze der Prävalenz gibt der pU auf Basis der Studie von Haug an, dass für die Jahre 2005 und 2006 eine durchschnittliche Prävalenz der ILD von 3,6 Fällen pro 1 000 000 Kinder und Jugendliche in Deutschland berichtet wird [4]. Im Juni 2005 wurden 433 und im November 2006 wurden 413 Kliniken in ganz Deutschland per Post und per E-Mail angeschrieben. Die zuständigen Ärztinnen und Ärzte der jeweiligen Klinik konnten die zu diesem Zeitpunkt in der Klinik stationär oder ambulant weiterbetreuten Patientinnen und Patienten mit einer ILD in die Prävalenztabelle eintragen.

Die Obergrenze der Spanne bildet der pU auf Grundlage der Angaben zur Prävalenz in der Publikation von Torrent-Vernetta et al. [5]. In einer multizentrischen Beobachtungsstudie wurden Abteilungen für pädiatrische Pneumologie in Spanien eingeladen, um die Inzidenz und Prävalenz der Patientinnen und Patienten im Alter von 0 bis 18 Jahre mit ILD zu analysieren. 51 von den 58 angeschriebenen Abteilungen haben zugestimmt, an der Studie teilzunehmen. Im Oktober 2018 und Oktober 2019 berichteten teilnehmende Abteilungen über prävalente Fälle. Für die Jahre 2018 und 2019 wird eine durchschnittliche Prävalenz von 46,5 Fällen pro 1 000 000 Kinder und Jugendliche in Spanien berichtet [5].

Der pU überträgt die Spanne auf die Personenzahl im Schritt 1 und gibt somit eine Spanne von 52 bis 668 Kindern und Jugendlichen mit ILD in Deutschland an.

Schritt 3: fibrosierende ILD

Die Untergrenze der Spanne bildet der pU auf Basis der Studie von Nathan et al. (2019) aus Frankreich [6]. Eine Biopsie oder Autopsie wurde bei 44 Fällen von den 119 Kindern und Jugendlichen mit ILD in der pädiatrischen Abteilung für seltene Lungenerkrankungen in einem Pariser Krankenhaus durchgeführt. Davon erfüllten 5 die Kriterien einer pulmonalen Fibrose. Daraus gibt der pU einen Anteilswert von 4,2 % ($= 5 / 119$) an [6].

Für die Obergrenze zieht der pU die monozentrische Studie im Erhebungszeitraum 2010 bis 2020 von Bhalla et al. aus Indien heran [7]. Insgesamt wurde bei 19 von 124 (15,3 %) Kindern und Jugendlichen mit diffuser Lungenerkrankung auf Basis von Aufnahmen per hochauflösender Computertomografie (HRCT) eine pulmonale Fibrose klassifiziert.

Der pU überträgt den Anteil an Fibrosierungen von 4,2 % bis 15,3 % auf die in Schritt 2 ermittelte Anzahl der Kinder und Jugendlichen mit ILD in Deutschland und gibt eine Spanne von 2 bis 102 Kindern und Jugendlichen mit fibrosierender ILD in Deutschland an.

Schritt 4: Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren

Für die Untergrenze der Spanne gibt der pU auf Basis einer Auswertung im Erhebungszeitraum 2014 bis 2016 zum chILD-EU-Register von Griesse et al. an, dass der Anteil der 6- bis 17-Jährigen an allen 346 eingeschlossenen Teilnehmerinnen und Teilnehmern (überwiegend Kinder und Jugendliche) mit überprüfter ILD-Diagnose bei ca. 44 % lag [8].

Für die Obergrenze der Spanne gibt der pU auf Basis einer Publikation von Clement et al. im Erhebungszeitraum 1997 bis 2002 an, dass der Anteil der 6- bis 17-Jährigen an allen 185 Kindern und Jugendlichen mit ILD mit aktiver Behandlung in der Studie der Task Force der European Respiratory Society bei ca. 47 % lag [9].

Der pU überträgt die Anteile von 44 % bis 47 % auf die in Schritt 3 ermittelte Anzahl der Kinder und Jugendlichen mit fibrosierender ILD in Deutschland. Er gibt eine Spanne von 1 bis 49 Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren mit fibrosierender ILD in Deutschland an.

Schritt 5: GKV-Anteil

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 87,7 % [3,10] ermittelt der pU eine Anzahl von 1 bis 43 gesetzlich versicherten Kindern und Jugendlichen mit fibrosierenden ILD in Deutschland zwischen 6 bis 17 Jahren.

Schritt 6: Kinder und Jugendliche mit klinisch signifikanten PF-ILD

Für den Anteil derjenigen Patientinnen und Patienten mit klinisch signifikanten PF-ILD zieht der pU die Zulassungsstudie InPedILD heran. Darin wurden Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit klinisch signifikanten fibrosierenden ILD und einer forcierten

Vitalkapazität (FVC) von mindestens 25 % des Sollwerts eingeschlossen [1]. Dort lagen bei 7 von 39 eingeschlossenen Kindern und Jugendlichen SSc-ILD vor. Der pU geht davon aus, dass bei den verbleibenden Patientinnen und Patienten eine PF-ILD vorliegt und veranschlagt daher im Umkehrschluss einen Anteil von 82,5 % der Patientinnen und Patienten mit klinisch signifikanten PF-ILD.

Der pU überträgt den Anteil von 82,5 % auf die Patientenzahl aus Schritt 5 und gibt somit eine Spanne von 1 bis 35 Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren mit klinisch signifikanten PF-ILD in der GKV an.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch weitgehend nachvollziehbar. Insgesamt ist die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation mit Unsicherheit behaftet. Bestehende Unsicherheiten werden im Folgenden beschrieben.

Zu Schritt 2: Prävalenz der Kinder und Jugendlichen mit ILD

Für die Untergrenze wurden in der Studie von Haug [4] im Juni 2005 433 und im November 2006 413 Kliniken in ganz Deutschland per Post und per E-Mail angeschrieben. Es ist unklar, ob Patientinnen und Patienten mit ILD an weiteren Kliniken behandelt wurden und in dem Fall unberücksichtigt wären. Zudem betrug die Rücklaufquote zu den beiden Erhebungszeitpunkten in Bezug auf die Anzahl der Kliniken 49,4 % bzw. 44,9 %.

Zu Schritt 3: fibrosierende ILD

Einerseits besteht Unsicherheit dadurch, dass es keinen allgemeinen Konsens für die Diagnostik der Fibrose bei Kindern und Jugendlichen gibt.

Andererseits erscheint die vom pU vorgenommene Berechnung des Anteilswerts zur fibrosierenden ILD für die Untergrenze nicht sachgerecht. In der Quelle [6] wird berichtet, dass 5 Kinder und Jugendliche die Kriterien einer pulmonalen Fibrose erfüllten. Auf das Vorliegen dieser Kriterien wurden 44 Kinder und Jugendliche mittels Biopsie oder Autopsie untersucht. Der pU ermittelt jedoch den Anteilswert nicht auf Basis dieser 44 Fälle, sondern auf Basis von 119 Fällen, die auch Kinder und Jugendliche umfassen, bei denen keine Biopsie und keine Autopsie durchgeführt wurden und für die unklar ist, inwieweit sie die Kriterien einer pulmonalen Fibrose erfüllen. Der pU geht somit durch seine Berechnung indirekt davon aus, dass bei den Fällen ohne Biopsie und ohne Autopsie die Kriterien der Fibrose nicht erfüllt sind [6]. Dies ist nicht nachvollziehbar, da eine Biopsie oder Autopsie nicht in jedem Fall erforderlich ist, um eine Fibrose festzustellen. Beispielsweise wurden für die Obergrenze auf Basis von Bhalla et al. [7] ausschließlich HRCT-Aufnahmen berücksichtigt.

In die indische Studie von Bhalla et al. [7] wurden nicht nur Kinder und Jugendliche mit ILD eingeschlossen, sondern auch mit zystischer Fibrose, pulmonaler Infektion und kongenitaler

Herzkrankheit. Die Übertragbarkeit des Anteilswertes zur Fibrose bei dieser Population auf den vorherigen Schritt (Kinder und Jugendliche mit ILD) ist dadurch eingeschränkt.

Weitere Unsicherheit besteht darin, dass es keinen allgemeinen Konsens für die Diagnostik der Fibrose bei Kindern und Jugendlichen gibt.

Zu Schritt 4: Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren

Aus den zitierten Publikationen [8,9] geht nicht hervor, ob die Anteile aus einer inzidenten oder prävalenten Patientenpopulation erhoben wurden. Die Übertragbarkeit von Anteilen auf eine prävalente Population (Schritt 3) ist deshalb mit Unsicherheit behaftet. Zudem ist unklar, ob die ermittelten Anteilswerte auf die Ergebnisse aus Schritt 3 übertragbar sind, da sich die Anteilswerte in den herangezogenen Quellen auf ILD allgemein beziehen, nicht auf die fibrosierenden ILD.

Zu Schritt 6: Kinder und Jugendliche mit klinisch signifikanten PF-ILD

Die Ableitung eines Anteils der Kinder und Jugendlichen mit klinisch signifikanten PF-ILD aus der Patientengruppe der Zulassungsstudie InPedILD ist mit Unsicherheit behaftet, da in der Zulassungsstudie – anders als in der Herleitung des pU in den vorherigen Schritten – auf Patientinnen und Patienten mit klinisch signifikanten ILD und einer FVC von mindestens 25 % des Sollwerts eingeschränkt wurde [1].

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht von einer stabilen Prävalenz und Inzidenz aus. Gleichzeitig gibt er an, dass ein Anstieg aufgrund der Verbesserung der Diagnose- und Therapiemöglichkeiten, der Weiterentwicklung von Klassifizierungskriterien sowie aufgrund eines erhöhten Bewusstseins für die Erkrankung auch plausibel ist.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Nintedanib	Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit klinisch signifikanten PF-ILD	1–35	Insgesamt ist die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation mit Unsicherheit behaftet.
a. Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; PF-ILD: progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankungen; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat Best supportive Care (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Der pU gibt an, dass für BSC die Behandlung patientenindividuell erfolgt. Dies ist plausibel. Daher entfällt eine weitere Kommentierung zu BSC in den Abschnitten II 2.1 bis II 2.4.

Es wird davon ausgegangen, dass auch Patientinnen und Patienten der Zielpopulation, die mit Nintedanib behandelt werden, zusätzlich BSC erhalten und dementsprechend zusätzliche Kosten für BSC anfallen.

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer sind nachvollziehbar und entsprechen der Fachinformation [1]. Der pU geht für Nintedanib von einer kontinuierlichen Behandlung aus. Dies ist plausibel.

II 2.2 Verbrauch

Der Verbrauch von Nintedanib richtet sich nach dem Körpergewicht. Die Untergrenze des vom pU angegebenen Verbrauchs bezieht sich auf ein Körpergewicht von 13,5 kg bis 22,9 kg und die Obergrenze auf $\geq 57,5$ kg. Wird stattdessen für die Untergrenze das durchschnittliche Körpergewicht von 6-Jährigen (23,6 kg [11]) veranschlagt, so ergibt sich für die Untergrenze ein entsprechend höherer Verbrauch. Die vom pU angegebene Obergrenze ist plausibel.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der pU gibt einerseits an, die Angaben der Lauer-Taxe vom 15.12.2024 entnommen zu haben. Andererseits gibt er an, den seit dem 01.02.2025 gültigen Apothekenrabatt von 1,77 € herangezogen zu haben. Da sich die Apothekenabgabepreise von Nintedanib (100 mg sowie 150 mg, jeweils 60 Stück) zwischen beiden Lauer-Taxe-Ständen nicht unterscheiden, geben die Angaben des pU den Stand der Lauer-Taxe vom 01.02.2025 korrekt wieder. Die Angaben des pU zu den Kosten von Nintedanib (25 mg, 120 Stück) entsprechen dem Stand der Lauer-Taxe vom 15.04.2024, der erstmaligen Listung, wieder.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt für Nintedanib keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an. Dies ist nachvollziehbar, da in der Fachinformation [1] genannte Leistungen wegen der Formulierung („sollten“ statt z. B. „müssen“) als nicht zwingend erforderlich angesehen werden.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Nintedanib Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 15 595,96 € bis 34 999,49 €. Die Jahrestherapiekosten bestehen ausschließlich aus Arzneimittelkosten. Die vom pU berechnete Untergrenze der Jahrestherapiekosten bezieht sich auf ein Körpergewicht von 13,5 kg bis 22,9 kg und die Obergrenze auf ein Körpergewicht $\geq 57,5$ kg. Die Jahrestherapiekosten sind bezogen auf das vom pU gewählte Körpergewicht plausibel.

Die Kosten einer Behandlung mit BSC sind patientenindividuell unterschiedlich.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Nintedanib	Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit klinisch signifikanten PF-ILD	15 595,96–34 999,49	0	0	15 595,96–34 999,49	Die Jahrestherapiekosten sind bezogen auf das vom pU gewählte Körpergewicht plausibel. ^b
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
BSC	Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit klinisch signifikanten PF-ILD	patientenindividuelle Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität				Die Kosten sind patientenindividuell unterschiedlich
a. Angaben des pU b. In der vorliegenden Bewertung wird davon ausgegangen, dass Kosten für eine Behandlung mit BSC auch bei Anwendung der zu bewertenden Therapie anfallen. BSC: Best supportive Care; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; PF-ILD: progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankungen; pU: pharmazeutischer Unternehmer						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU benennt sowohl Kontraindikationen, als auch weitere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen wie z. B. bei Vorliegen einer schweren pulmonalen Hypertonie gemäß Fachinformation [1]. Er geht außerdem davon aus, dass die Patientinnen und Patienten überwiegend ambulant behandelt werden.

II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A, Abschnitt 3.6)

Der pU gibt korrekt an, dass die Markteinführung von Nintedanib bereits vor dem maßgeblichen Zeitpunkt erfolgte. Vor diesem Hintergrund ist es nachvollziehbar, dass der pU keine Angaben zur Anzahl an Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmern liefert.

II 4 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Boehringer Ingelheim Pharma. Fachinformation Ofev, Stand: Februar 2025. 02.2025.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nintedanib (interstitielle Lungenerkrankung mit systemischer Sklerose, 6 bis 17 Jahre); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/projekte/a25-29.html>].
3. Statistisches Bundesamt. Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre. Ergebnisse der 15. koordinierten koordinierte Bevölkerungs-voraus-berechnung (Basis: 31.12.2021) [online]. 2024 [Zugriff: 10.09.2024]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online>.
4. Haug M. Ermittlung von Inzidenz und Prävalenz chronisch interstitieller Lungenerkrankungen im Kindesalter mit Fokussierung auf das Krankheitsbild der exogen allergischen Alveolitis. 2009.
5. Torrent-Vernetta A, Gaboli M, Castillo-Corullón S et al. Incidence and prevalence of children's diffuse lung disease in Spain. Arch Bronconeumol 2022; 58(1): 22-29.
6. Nathan N, Sileo C, Thouvenin G et al. Pulmonary fibrosis in children. J Clin Med 2019; 8(9): 1312.
7. Bhalla D, Jana M, Naranje P et al. Fibrosing Interstitial Lung Disease in Children: An HRCT-Based Analysis. Indian J Pediatr 2021: 1-7.
8. Griesse M, Seidl E, Hengst M et al. International management platform for children's interstitial lung disease (chILD-EU). Thorax 2018; 73(3): 231-239. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2017-210519>.
9. Clement A. Task force on chronic interstitial lung disease in immunocompetent children. Eur Respir J 2004; 24(4): 686. <https://doi.org/10.1183/09031936.04.00089803>.
10. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln. Stand: August [online]. 2024 [Zugriff: 09.09.2024]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2024Bund_August_2024.pdf.
11. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht; Jahr: 2017, Geschlecht: Alle Geschlechter [online]. [Zugriff: 06.05.2025]. URL: <https://www.gbe-bund.de>.