

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Nintedanib (Ofev[®])

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH und Co. KG

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 14.02.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	6
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	7
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	14
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	14
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	14
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2.....	15
2.4 Referenzliste für Modul 2	17

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	7
Tabelle 2-3: Vergleich der mittleren PK-Parameter (bis zum finalen Datenschnitt), gepoolt für Woche 2 und 26 von pädiatrischen Patientinnen und Patienten (nach Altersgruppen) mit einem erwachsenen Referenzpatienten nach mehrfacher oraler Verabreichung von Nintedanib	13
Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	14
Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	15

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Chemische Strukturformel von Nintedanib: (Z)-methyl 3-((4-(N-methyl-2-(4-methylpiperazin-1-yl)acetamido)phenylamino)(phenyl)methylen)-2-oxoindolin-6-carboxylat	8
Abbildung 2: Gemeinsamkeiten und Unterschiede von Fibrosemechanismen.....	10

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-HT	5-Hydroxytryptamin (Serotonin)
5-HT2	5-HT Rezeptor 2
ALAT	Asociación Latinoamericana de Tórax
ATS	American Thoracic Society
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch
ATP	Adenosin-Triphosphat
AUC _{τ,ss}	Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve im Fließgleichgewicht (Area under the plasma concentration-time curve at steady state)
BSC	Best Supportive Care
chILD	Interstitielle Lungenerkrankung im Kindesalter (Children's Interstitial Lung Disease)
C _{max,ss}	Maximal gemessene Konzentration des Analyten im Plasma im Fließgleichgewicht (Maximum measured concentration of the analyte in plasma at steady state)
CTR	Klinischer Studienbericht (Clinical Trial Report)
ECM	Extrazelluläre Matrix
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
ERS	European Respiratory Society
FGFR	Fibroblasten-Wachstumsfaktorrezeptor (Fibroblast Growth Factor Receptor)
Flt-3	Fms-like Tyrosine-Protein Kinase
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
gMean	Geometrisches Mittel (Geometric Mean)
HSP	Hypersensitivitäts-Pneumonitis
ILC1	Group 1 innate Lymphoid Cell
ILD	Interstitielle Lungenerkrankung (Interstitial Lung Disease)
IPF	Idiopathische Lungenfibrose (Idiopathic Pulmonary Fibrosis)
JRS	Japanese Respiratory Society
Lck	Lymphocyte-Specific Tyrosine-Protein Kinase
Lyn	Tyrosine-Protein Kinase Lyn
NCA	Nicht-kompartimentelle Analyse (Non-compartmental Analysis)

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Abkürzung	Bedeutung
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer)
PD	Pharmakodynamik
PDGF	Platelet-derived Growth Factor
PDGFR	Platelet-derived Growth Factor Receptor
PF-ILD	Progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankung (Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease)
PK	Pharmakokinetik
popPK	Populationsbasierte Pharmakokinetik
PPF	Progrediente pulmonale Fibrose
PZN	Pharmazentralnummer
SGB	Sozialgesetzbuch
Src	Proto-Oncogene Tyrosine-Protein Kinase Src
SSc	Systemische Sklerose
SSc-ILD	Interstitielle Lungenerkrankung bei systemischer Sklerose (Systemic Sclerosis-associated Interstitial Lung Disease)
TGF β	Transforming Growth Factor- β
TH2	Typ2-T-Helferzellen
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
VEGFR	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktorrezeptor (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor)
WNT	Wingless Int-1

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Nintedanib
Handelsname:	Ofev®
ATC-Code:	L01EX09
ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch	

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
18453481	EU/1/14/979/010	25 mg	1x 60 Kapseln
18453498	EU/1/14/979/011	25 mg	1x 120 Kapseln
10991894	EU/1/14/979/002	100 mg	1x 60 Kapseln
10991902	EU/1/14/979/004	150 mg	1x 60 Kapseln
19058723	EU/1/14/979/003	150 mg	1x 30 Kapseln
PZN: Pharmazentralnummer			

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

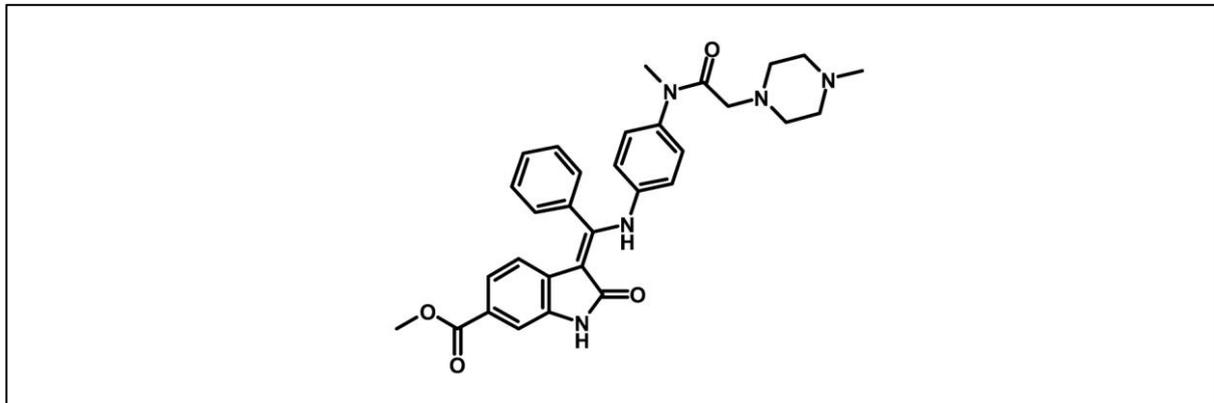
Interstitielle Lungenerkrankungen im Kindesalter (chILD) umfassen ein Spektrum von Erkrankungen des Lungenparenchyms, die mit einer Fibrosierung einhergehen können. Dabei sind über 200 Entitäten an interstitiellen Lungenerkrankungen (ILD) bekannt (Deterding et al., 2019). Während sich die der ILD zugrunde liegenden Erkrankungen bei Kindern unter 2 Jahren mehrheitlich von denen älterer Kinder unterscheiden, weisen letztere mit zunehmenden Alter eine große Überlappung mit im Erwachsenenalter zu findenden ursächlichen Grunderkrankungen auf (Deterding, 2015; Fan et al., 2015; Torrent-Vernetta et al., 2022). Eine

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Ausnahme bildet die Idiopathische Lungenfibrose (IPF), die fast ausschließlich im Erwachsenenalter vorkommt (Deterding, 2015; Fan et al., 2015). Beispiele für häufig auftretende ILD-Entitäten mit Fibrosierisiko bei Kindern sind Surfactant-Protein-Mangel, chronische Hypersensitivitäts-Pneumonitis (HSP), Strahlen- und Arzneimittel induzierte Pneumonitis, Kollagenose-assoziierte ILD, autoimmune ILD wie bei Systemischer Sklerose (SSc) oder bei Juveniler Idiopathischer Arthritis sowie Sarkoidose (Rice et al., 2013; Nathan et al., 2019; Bhalla et al., 2021; Deterding et al., 2021) (siehe Modul 3, Abschnitt 3.2.1). Fibrosierende Ausprägungen der ILD gehen mit Vernarbungsprozessen innerhalb des Lungengewebes einher und können sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen auftreten. Die Lungen von Kindern mit Lungenfibrose weisen viele histologische Merkmale ähnlich zu denen der Erwachsenen auf, darunter auch eine erhöhte Anzahl an interstitiellen Fibroblasten/Myofibroblasten, Typ II Epithelzellhyperplasie und unterschiedlich starke Hintergrundentzündungen (Chua et al., 2005). In der Folge kommt es üblicherweise zu einer mitunter starken Beeinträchtigung der Lungenfunktion (Deterding et al., 2019).

Wirkmechanismus von Nintedanib

Nintedanib (BIBF 1120) ist ein oral bioverfügbarer Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) mit einer 6-Methoxycarbonyl-substituierten Indolinon-Struktur (ein Indolin-Derivat) (Abbildung 1).



Quelle: (Hilberg et al., 2008)

Abbildung 1: Chemische Strukturformel von Nintedanib: (Z)-methyl 3-((4-(N-methyl-2-(4-methylpiperazin-1-yl)acetamido)phenylamino)(phenyl)methylen)-2-oxoindolin-6-carboxylat

Die Substanz gehört zur Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen (ATC)-Klasse der Proteinkinase-Inhibitoren und bindet kompetitiv an die Adenosin-Triphosphat (ATP)-Bindungstasche der Kinasedomänen des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktorrezeptors (VEGFR) 1-3, Platelet-derived Growth Factor Receptor (PDGFR) α und β und Fibroblasten-Wachstumsfaktorrezeptors (FGFR) 1-3, wodurch deren Autophosphorylierung und die intrazelluläre Signalgebung gehemmt werden (Hilberg et al., 2008). Es ist erwartbar, dass die pharmakodynamischen Effekte von Nintedanib im Menschen bei vergleichbarer Exposition über die Altersgruppen hinweg vergleichbar sind.

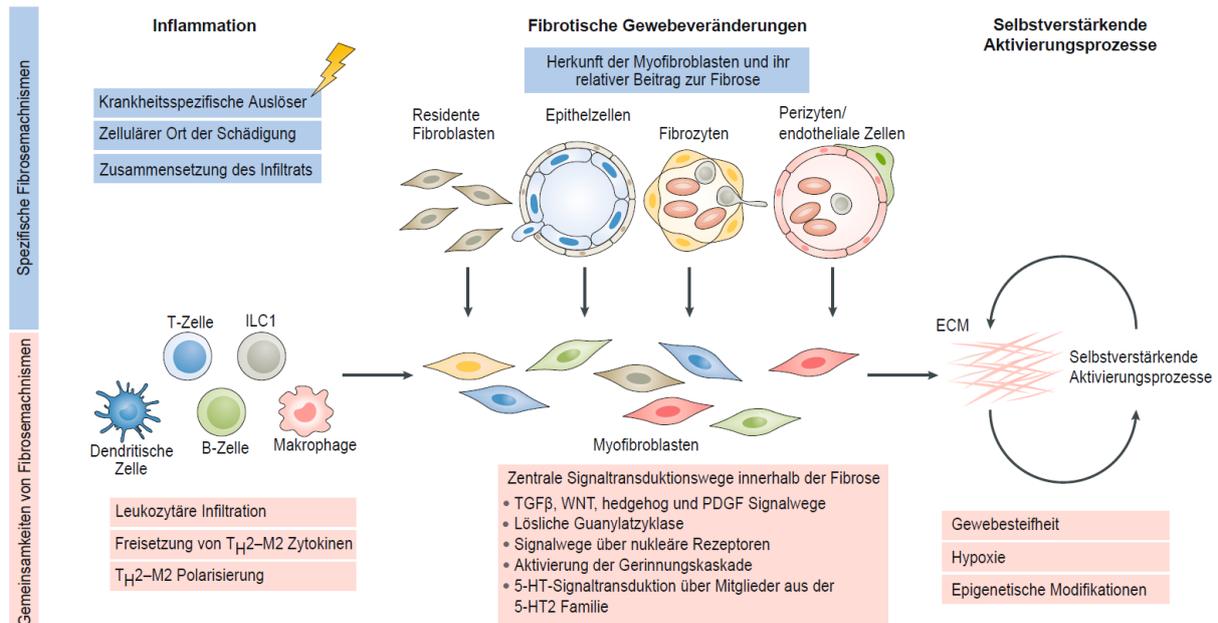
Die Hemmung der Signaltransduktionswege beinhaltet u. a. ein antiangiogenes Potential, Nintedanib wurde daher initial in onkologischen Indikationen untersucht und ist in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit Adenokarzinom Histologie nach Erstlinien-Chemotherapie zugelassen. Zudem blockiert Nintedanib auch die intrazellulären Tyrosinkinasen Fms-like Tyrosine-Protein Kinase (Flt-3), Lymphocyte-Specific Tyrosine-Protein Kinase (Lck), Tyrosine-Protein Kinase Lyn (Lyn) und Proto-Oncogene Tyrosine-Protein Kinase Src (Src) (Hilberg et al., 2008).

Nintedanib im Kontext fibrosierender Erkrankungen

Der zusätzlich zur antiangiogenen Wirkung bestehende antifibrotische Effekt von Nintedanib wurde in mehreren präklinischen Ansätzen untersucht (Wollin et al., 2014). Hierbei zeigte sich, dass Nintedanib bei humanen Lungenfibroblasten von Patientinnen und Patienten mit IPF die Proliferation, Migration und Transformation zu Myofibroblasten hemmt (Hostettler et al., 2014).

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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete



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

Abbildung 2: Gemeinsamkeiten und Unterschiede von Fibrosemechanismen

5-HT: 5-Hydroxytryptamine (Serotonin); 5-HT $_2$: 5-HT Rezeptor 2; ECM: Extrazelluläre Matrix; ILC1: Group 1 innate Lymphoid Cell; PDGF: Platelet-derived Growth Factor; TGF β : Transforming Growth Factor- β ; TH2: T-Helfer 2; WNT: Wingless Int-1

IPF

Auf Basis der positiven präklinischen Ergebnisse folgten klinische Phase II- und III-Studien mit Nintedanib bei Patientinnen und Patienten mit IPF, in denen Nintedanib die Krankheitsprogression verlangsamt. Dies wurde in erster Linie durch eine Reduktion des Verlustes an Lungenfunktion über die Zeit und eine Verringerung von akuten Exazerbationen durch Nintedanib gegenüber der Best Supportive Care (BSC) gezeigt (Richeldi et al., 2011; Richeldi et al., 2014). Basierend auf den Ergebnissen der Phase II-Studie TOMORROW sowie der Phase III-Studien INPULSIS[®] 1 und INPULSIS[®] 2 ist Nintedanib zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit IPF zugelassen. Mit der randomisierten kontrollierten Phase IIIb-Studie 1199.187 liegt weitere Evidenz im Anwendungsgebiet der IPF vor (Lancaster et al., 2020). Durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) wurde am 17.10.2019 über den Zusatznutzen von Nintedanib im Anwendungsgebiet der IPF beschlossen (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2019).

Ausgehend von der klinischen Evidenz im Anwendungsgebiet der IPF wurden Modelle zur Anwendung von Nintedanib als Therapie bei weiteren fibrosierenden (Lungen-)Erkrankungen entwickelt (Huang et al., 2015; Huang et al., 2017; Lee et al., 2017; Liu et al., 2017; Ozturk Akcora et al., 2017; Redente et al., 2018) und das Studienprogramm erweitert (Distler et al., 2017; Flaherty et al., 2017). Daraus hervorgehend wurde Nintedanib für zwei weitere Anwendungsgebiete zugelassen: zur Behandlung einer interstitiellen Lungenerkrankung bei Erwachsenen mit systemischer Sklerose (SSc-ILD) sowie bei Erwachsenen zur Behandlung

anderer chronischer progredient fibrosierender interstitieller Lungenerkrankungen (andere chronische PF-ILD¹) (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2025).

SSc-ILD

Präklinisch konnte die antifibrotische Wirkung von Nintedanib in SSc-Modellen nachgewiesen werden. Nintedanib inhibierte effektiv die endogene und zytokin-induzierte Aktivierung von SSc-Fibroblasten und zeigte antifibrotische und anti-inflammatorische Wirksamkeit in verschiedenen Mausmodellen, auch bei bereits etablierter Fibrose (Huang et al., 2015; Huang et al., 2017). Aus der Zusammenschau der präklinischen und klinischen Untersuchungsergebnisse zu fibrotischen Erkrankungen ergab sich die Rationale zur Durchführung einer Phase III-Studie, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Nintedanib im Vergleich zu BSC bei Patientinnen und Patienten mit SSc-ILD untersuchte (Studie SENSICIS[®]) und zur Zulassung von Nintedanib im Anwendungsgebiet der SSc-ILD führte (Distler et al., 2017; Distler et al., 2019b; Wollin et al., 2019). Für die Nutzenbewertung von Nintedanib im Anwendungsgebiet der SSc-ILD liegt ein Beschluss des G-BA vom 04.02.2021 vor (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2021a).

Andere chronische PF-ILD¹

Bei der chronischen PF-ILD handelt es sich um einen rasch fortschreitenden fibrosierenden Phänotyp derILD, der sich bei unterschiedlichen zugrundeliegenden Erkrankungen entwickeln kann. Der gemeinsame klinische Phänotyp und die Prognose der chronischen PF-ILD ließen die Option einer gemeinsamen Therapie möglich erscheinen (Flaherty et al., 2017). Daher wurde erwartet, dass Nintedanib auch bei Patientinnen und Patienten mit anderen chronischen PF-ILD ähnliche Effekte wie bei Patientinnen und Patienten mit IPF, welche den Archetyp der chronischen PF-ILD darstellt, zeigt. Gestützt durch die präklinischen Ergebnisse und die klinischen Daten bei IPF wurde Nintedanib daher zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit anderen chronischen PF-ILD im Vergleich zu BSC in der Phase III-Studie INBUILD[®] untersucht (Flaherty et al., 2017) und auf Basis der Ergebnisse für das Anwendungsgebiet der anderen chronischen PF-ILD zugelassen (Flaherty et al., 2019). Durch den G-BA wurde am 04.02.2021 über den Zusatznutzen von Nintedanib im Anwendungsgebiet der anderen chronischen PF-ILD beschlossen (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2021b).

Im Rahmen des Studienprogramms zu den anderen chronischen PF-ILD wurde mit der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) ein ergänzender pädiatrischer Entwicklungsplan abgestimmt (European Medicines Agency, 2019).

Fibrosierende chILD

Hintergrund für das pädiatrische Entwicklungsprogramm ist, dass viele fibrosierende ILD-Entitäten sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen vorkommen können. Einige treten

¹ In aktuellen internationalen Leitlinien wie denen der American Thoracic Society (ATS) / European Respiratory Society (ERS) / (Japanese Respiratory Society) JRS / Asociación Latinoamericana de Tórax (ALAT) wird an Stelle von PF-ILD der Begriff der "progredienten pulmonalen Fibrose" (PPF) verwendet (Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP), 2022).

jedoch fast ausschließlich bei einer der beiden Altersgruppen auf. So werden z. B. Surfactant-Dysfunktionen vorwiegend bei Kindern gefunden, während die IPF fast ausschließlich bei Erwachsenen auftritt (Kurland et al., 2013; Fan et al., 2015). Der zugrunde liegende Fibroseprozess ist dabei bei allen fibrosierenden ILD ähnlich. Die Geschwindigkeit des Fortschreitens der Fibrose kann jedoch je nach ILD-Entität variieren (Bonella et al., 2020).

Als gemeinsame grundlegende Prozesse im fibrotischen Umbau der Lunge haben sich die Proliferation, Migration und Transformation von Fibroblasten gezeigt (Distler et al., 2019a). Daher ist die vorherrschende Hypothese, dass aufgrund der Gemeinsamkeiten in den pathomechanischen Signalwegen im fortgeschrittenen fibrosierenden Stadium eine Gabe von Nintedanib – unabhängig von der Grunderkrankung – die Fibrosierung verlangsamen kann (Bonella et al., 2022). Obwohl nicht alle Details des fibrotischen Umbaus auf zellulärer Ebene sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern bekannt sind, gibt es keine Hinweise darauf, dass sich die Pathobiologie des fibrotischen Lungenumbaus bei Erwachsenen und Kindern wesentlich unterscheidet. Daher wird erwartet, dass eine Behandlung von fibrosierenden ILD bei Kindern mit Nintedanib vergleichbar wirksam ist wie bei Erwachsenen.

Pharmakokinetik (PK)

Auf Grundlage der Daten der Studien TOMORROW, INPULSIS[®] 1, INPULSIS[®] 2, SENSICIS[®] und INBUILD[®] wurde ein populationsbasiertes Pharmakokinetik/Pharmakodynamik (popPK/PD)-Modell entwickelt, das die Expositions-Wirkungs-Beziehung bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit IPF, anderen PF-ILD² und SSc-ILD beschreibt (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2023). Hierzu wurde ein 70 kg schwerer Patient, der zweimal täglich 150 mg Nintedanib erhält, als Referenz angenommen. Für diesen Referenzfall wurde das geometrische Mittel (gMean) der Flächen unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve im Fließgleichgewicht ($AUC_{\tau,ss}$) auf 181 ng·h/mL (5. bis 95. Perzentil: 81,5-398 ng·h/mL) berechnet. Der gMean der maximal gemessenen Konzentration des Analyten im Plasma im Fließgleichgewicht ($C_{max,ss}$) betrug 19,0 ng/mL (5. bis 95. Perzentil: 8,36-43,4 ng/mL).

Daten zur Pharmakokinetik von Nintedanib bei Kindern liegen aus der Zulassungsstudie InPedILD[®], einer doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Studie zur Bewertung der Dosierung und Sicherheit von Nintedanib zur Behandlung von Kindern im Alter 6 bis 17 Jahren mit klinisch signifikanter fibrosierender ILD vor. Die Anfangsdosis wurde dabei auf Grundlage des Gewichts der Patientin bzw. des Patienten zum Zeitpunkt der Randomisierung zugewiesen. Während des Behandlungszeitraums wurde die Dosis an etwaige Gewichtsveränderungen der Patientin bzw. des Patienten angepasst (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2023).

Bei den pädiatrischen Patientinnen und Patienten der Studie InPedILD[®] lagen die gMean $AUC_{\tau,ss}$ -Werte zum finalen Datenschnitt bei 175 ng·h/mL und 180 ng·h/mL (Patientinnen und Patienten 6 bis 11 Jahre) bzw. bei 167 ng·h/mL und 172 ng·h/mL (Patientinnen und Patienten

² In aktuellen internationalen Leitlinien wie denen der ATS / ERS / JRS / ALAT wird an Stelle von PF-ILD der Begriff der PPF verwendet (Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP), 2022).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

12 bis 17 Jahre), jeweils mittels nicht-kompartimenteller Analyse (NCA) und populationsbasierter Pharmakokinetik (popPK)-Modellierung ermittelt. Die gMean $C_{\max,ss}$ -Werte betragen 28,7 ng/ml und 24,1 ng/ml (Patientinnen und Patienten 6 bis 11 Jahre) bzw. 33,0 ng/ml und 22,3 ng/ml (Patientinnen und Patienten 12 bis 17 Jahre), wieder jeweils mittels NCA und popPK-Modellierung ermittelt (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2023). Ein Vergleich der mittleren $AUC_{\tau,ss}$ - und $C_{\max,ss}$ -Werte von pädiatrischen Patientinnen und Patienten (berechnet unter Verwendung aller bis zum finalen Datenschnitt verfügbaren Daten) mit denen eines erwachsenen Referenzpatienten ist in Tabelle 2-3 dargestellt.

Tabelle 2-3: Vergleich der mittleren PK-Parameter (bis zum finalen Datenschnitt), gepoolt für Woche 2 und 26 von pädiatrischen Patientinnen und Patienten (nach Altersgruppen) mit einem erwachsenen Referenzpatienten nach mehrfacher oraler Verabreichung von Nintedanib

PK Parameter	Erwachsene ^a	6-<12 Jahre		12-<18 Jahre	
	popPK	NCA	popPK	NCA	popPK
	gMean 5.-95. Perzentil	gMean (min, max)	gMean (min, max)	gMean (min, max)	gMean (min, max)
$AUC_{\tau,ss}$ [ng·h/mL]	181 (81,5; 398)	175 (50,9; 472)	180 (121; 273)	167 (42,2; 515)	172 (71,7; 355)
$C_{\max,ss}$ [ng·h/mL]	19,0 (8,36; 43,4)	28,7 (8,68; 82,7)	24,1 (15,2; 38,7)	33,0 (6,39; 99,5)	22,3 (7,44; 41,9)

Quelle: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2023)
a: Die Parameter sind für einen 70 kg schweren Referenzpatienten berechnet, der zweimal täglich 150 mg Nintedanib erhält.
 $AUC_{\tau,ss}$: Flächen unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve im Fließgleichgewicht (Area under the plasma concentration-time curve at steady state); $C_{\max,ss}$: Maximal gemessene Konzentration des Analyten im Plasma im Fließgleichgewicht (Maximum measured concentration of the analyte in plasma at steady state); gMean: Geometrisches Mittel (Geometric Mean); NCA: Nicht kompartimentelle Analyse (Non-compartmental Analysis); PK: Pharmakokinetik; popPK: populationsbasierte Pharmakokinetik

Die bei Kindern und Jugendlichen (6 bis 17 Jahre) mit klinisch signifikanter fibrosierender ILD beobachtete systemische Exposition von Nintedanib liegt in dem Bereich, für den bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fibrosierender ILD eine Wirksamkeit gezeigt wurde. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass das gewichtsabhängige Dosierungsschema in der Studie InPedILD[®] geeignet ist, um bei Kindern eine vergleichbare systemische Exposition wie bei Erwachsenen, die zweimal täglich 150 mg Nintedanib erhalten, zu erreichen.

Zusammenfassung

Nintedanib ist ein oral bioverfügbarer TKI, der durch Hemmung entsprechender Wachstumsfaktoren die intrazelluläre Signalgebung und somit ein Fortschreiten der Lungenfibrose hemmt. Ein vergleichbares Wirkprinzip zwischen Erwachsenen und Kindern ist somit gegeben. Der Wirkmechanismus ist dabei vom Alter unabhängig. Dies setzt eine vergleichbare Exposition mit Nintedanib, wie durch die Ergebnisse des Altersgruppenvergleichenden popPK/PD-Modells gestützt, voraus.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben wurden der Fachinformation von Nintedanib (Ofev[®]) entnommen (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2025).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 die weiteren in

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Die Angaben wurden der Fachinformation von Nintedanib (Ofev[®]) entnommen (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2025).

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben zum Wirkmechanismus von Nintedanib wurden der aktuellen Fachinformation, dem klinischen Studienbericht (CTR) sowie der Sekundärliteratur entnommen (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2023).

2.4 Referenzliste für Modul 2

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

1. Bhalla, D., Jana, M., Naranje, P., Bhalla, A. S. & Kabra, S. K. 2021. Fibrosing Interstitial Lung Disease in Children: An HRCT-Based Analysis. *Indian Journal of Pediatrics*, 1-7.
2. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG 2023. 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.
3. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG 2025. Fachinformation Ofev®, Stand: Februar 2025.
4. Bonella, F., Maher, T., Cottin, V., Valenzuela, C., Wijsenbeek, M., Voss, F., et al. 2020. Consistent effect of nintedanib on reducing FVC decline across interstitial lung diseases (ILDs).
5. Bonella, F., Cottin, V., Valenzuela, C., Wijsenbeek, M., Voss, F., Rohr, K. B., et al 2022. Meta-Analysis of Effect of Nintedanib on Reducing FVC Decline Across Interstitial Lung Diseases. *Advances in Therapy*, 1-11.
6. Chua, F., Sly, P. D. & Laurent, G. J. 2005. Pediatric lung disease: from proteinases to pulmonary fibrosis. *Pediatric pulmonology*, 39(5), 392-401.
7. Deterding, R., Griese, M., Deutsch, G., Warburton, D., DeBoer, E. M., Cunningham, S., et al 2021. Study design of a randomised, placebo-controlled trial of nintedanib in children and adolescents with fibrosing interstitial lung disease. *ERJ open research*, 7(2).
8. Deterding, R. R. 2015. Children's interstitial and diffuse lung disease. Progress and future horizons. *Annals of the American Thoracic Society*, 12(10), 1451-7.
9. Deterding, R. R., DeBoer, E. M., Cidon, M. J., Robinson, T. E., Warburton, D., Deutsch, G. H., et al 2019. Approaching clinical trials in childhood interstitial lung disease and pediatric pulmonary fibrosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 200(10), 1219-27.
10. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) 2022. S2k-Leitlinie Pharmakotherapie der idiopathischen Lungenfibrose (ein Update) und anderer progredienter pulmonaler Fibrosen (Registernummer 020 - 025).
11. Distler, J. H. W., Gyorfi, A. H., Ramanujam, M., Whitfield, M. L., Konigshoff, M. & Lafyatis, R. 2019a. Shared and distinct mechanisms of fibrosis. *Nat Rev Rheumatol*, 15(12), 705-30.
12. Distler, O., Brown, K. K., Distler, J. H. W., Assassi, S., Maher, T. M., Cottin, V., et al 2017. Design of a randomised, placebo-controlled clinical trial of nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease (SENSCIS). *Clin Exp Rheumatol*, 35 Suppl 106(4), 75-81.
13. Distler, O., Highland, K. B., Gahlemann, M., Azuma, A., Fischer, A., Mayes, M. D., et al 2019b. Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med*, 380(26), 2518-28.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

14. European Medicines Agency. 2019. European Medicines Agency decision on the agreement of a paediatric investigation plan and on the granting of a deferral and on the granting of a waiver for nintedanib (Ofev, Vargatef), (EMA-001006-PIP05-18) in accordance with Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council.
15. Fan, L. L., Dishop, M. K., Galambos, C., Askin, F. B., White, F. V., Langston, C., et al 2015. Diffuse lung disease in biopsied children 2 to 18 years of age. Application of the chILD classification scheme. *Annals of the American Thoracic Society*, 12(10), 1498-505.
16. Flaherty, K. R., Brown, K. K., Wells, A. U., Clerisme-Beaty, E., Collard, H. R., Cottin, V., et al 2017. Design of the PF-ILD trial: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial of nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung disease. *BMJ open respiratory research*, 4(1), e000212.
17. Flaherty, K. R., Wells, A. U., Cottin, V., Devaraj, A., Walsh, S. L. F., Inoue, Y., et al 2019. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *N Engl J Med*, 381(18), 1718-27.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2019. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Nintedanib (Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3989/2019-10-17_AM-RL-XII_Nintedanib_D-450.pdf [Zugriff am: 17.12.2024]
19. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2021a. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Nintedanib (neues Anwendungsgebiet: interstitielle Lungenerkrankung mit systemischer Sklerose (SSc-ILD)). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4695/2021-02-04_AM-RL-XII_Nintedanib-SSc-ILD_D-546_BAnz.pdf [Zugriff am: 17.12.2024]
20. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2021b. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Nintedanib (neues Anwendungsgebiet: andere chronische progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankungen (PF-ILDs)). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4696/2021-02-04_AM-RL-XII_Nintedanib-PF-ILDs_D-568_BAnz.pdf [Zugriff am: 17.12.2024]
21. Hilberg, F., Roth, G. J., Krssak, M., Kautschitsch, S., Sommergruber, W., Tontsch-Grunt, U., et al 2008. BIBF 1120: triple angiokinase inhibitor with sustained receptor blockade and good antitumor efficacy. *Cancer Res*, 68(12), 4774-82.
22. Hostettler, K. E., Zhong, J., Papakonstantinou, E., Karakiulakis, G., Tamm, M., Seidel, P., et al 2014. Anti-fibrotic effects of nintedanib in lung fibroblasts derived from patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res*, 15, 157.
23. Huang, J., Beyer, C., Palumbo-Zerr, K., Zhang, Y., Ramming, A., Distler, A., et al 2015. Nintedanib inhibits fibroblast activation and ameliorates fibrosis in preclinical models of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*, 75(5), 883-90.
24. Huang, J., Maier, C., Zhang, Y., Soare, A., Dees, C., Beyer, C., et al 2017. Nintedanib inhibits macrophage activation and ameliorates vascular and fibrotic manifestations in the Fra2 mouse model of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*, 76(11), 1941-8.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

25. Kurland, G., Deterding, R. R., Hagood, J. S., Young, L. R., Brody, A. S., Castile, R. G., et al 2013. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: classification, evaluation, and management of childhood interstitial lung disease in infancy. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 188(3), 376-94.
26. Lancaster, L., Goldin, J., Trampisch, M., Kim, G. H., Ilowite, J., Homik, L., et al 2020. Effects of nintedanib on quantitative lung fibrosis score in idiopathic pulmonary fibrosis. *The open respiratory medicine journal*, 14, 22.
27. Lee, H. Y., Hur, J., Kim, I. K., Kang, J. Y., Yoon, H. K., Lee, S. Y., et al 2017. Effect of nintedanib on airway inflammation and remodeling in a murine chronic asthma model. *Exp Lung Res*, 43(4-5), 187-96.
28. Liu, F., Wang, L., Qi, H., Wang, J., Wang, Y., Jiang, W., et al 2017. Nintedanib, a triple tyrosine kinase inhibitor, attenuates renal fibrosis in chronic kidney disease. *Clin Sci (Lond)*, 131(16), 2125-43.
29. Nathan, N., Sileo, C., Thouvenin, G., Berdah, L., Delestrain, C., Manali, E., et al 2019. Pulmonary fibrosis in children. *Journal of Clinical Medicine*, 8(9), 1312.
30. Ozturk Akcora, B., Storm, G., Prakash, J. & Bansal, R. 2017. Tyrosine kinase inhibitor BIBF1120 ameliorates inflammation, angiogenesis and fibrosis in CCl4-induced liver fibrogenesis mouse model. *Sci Rep*, 7, 44545.
31. Redente, E. F., Aguilar, M. A., Black, B. P., Edelman, B. L., Bahadur, A. N., Humphries, S. M., et al 2018. Nintedanib reduces pulmonary fibrosis in a model of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 314(6), L998-L1009.
32. Rice, A., Tran-Dang, M. A., Bush, A. & Nicholson, A. G. 2013. Diffuse lung disease in infancy and childhood: expanding the chILD classification. *Histopathology*, 63(6), 743-55.
33. Richeldi, L., Costabel, U., Selman, M., Kim, D. S., Hansell, D. M., Nicholson, A. G., et al 2011. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*, 365(12), 1079-87.
34. Richeldi, L., du Bois, R. M., Raghu, G., Azuma, A., Brown, K. K., Costabel, U., et al 2014. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*, 370(22), 2071-82.
35. Torrent-Vernetta, A., Gaboli, M., Castillo-Corullón, S., Mondéjar-López, P., Santiago, V. S., Costa-Colomer, J., et al 2022. Incidence and prevalence of children's diffuse lung disease in Spain. *Archivos de Bronconeumología*, 58(1), 22-9.
36. Wollin, L., Maillet, I., Quesniaux, V., Holweg, A. & Ryffel, B. 2014. Antifibrotic and anti-inflammatory activity of the tyrosine kinase inhibitor nintedanib in experimental models of lung fibrosis. *J Pharmacol Exp Ther*, 349(2), 209-20.
37. Wollin, L., Distler, J. H. W., Denton, C. P. & Gahlemann, M. 2019. Rationale for the evaluation of nintedanib as a treatment for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *J Scleroderma Relat Disord*.