

Dokumentvorlage, Version vom
04.04.2024

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Nintedanib (Ofev®)

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH und Co. KG

Modul 3 A

*Fibrosierende interstitielle Lungenerkrankungen bei
Kindern und Jugendlichen*

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

Stand: 14.02.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	11
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	12
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	13
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	14
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	15
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	16
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	17
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	17
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	27
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	31
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	46
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	52
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	53
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	54
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	60
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	60
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	62
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	65
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	66
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	69
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	73
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	74
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	75
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	77
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	77
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	93
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	93
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan (RMP).....	93
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	98
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	99
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	99
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	100
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	102

3.6	Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben	103
3.6.1	Referenzliste für Abschnitt 3.6.....	104

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Prävalenz der ILD bei Kindern und Jugendlichen.....	33
Tabelle 3-2: Inzidenz der ILD bei Kindern und Jugendlichen.....	38
Tabelle 3-3: Anteil der Kinder und Jugendliche mit fibrosierender ILD.....	41
Tabelle 3-4: Anteil der Kinder und Jugendlichen mit ILD im Alter von 6 bis 17 Jahren.....	44
Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	46
Tabelle 3-6: Übersicht zur Herleitung der Anzahl der Kinder und Jugendlichen im vorliegenden Anwendungsgebiet	48
Tabelle 3-7: Erwartete Prävalenz und Inzidenz der chILD in den nächsten fünf Jahren.....	52
Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	53
Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	61
Tabelle 3-10: Dosisverordnung und Dosisreduktion basierend auf dem Körpergewicht der Patientinnen und Patienten.	62
Tabelle 3-11: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	63
Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	65
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	67
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	68
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	69
Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	70
Tabelle 3-17: 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.....	79
Tabelle 3-18: Zusammenfassung der Nebenwirkungen nach Häufigkeitskategorie.....	89
Tabelle 3-19: Diarrhoe in den klinischen Studien über 52 Wochen	90
Tabelle 3-20: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung (Risk-Management-Plan)	94
Tabelle 3-21: Pharmakovigilanz-Plan: Laufende und geplante zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten	98
Tabelle 3-22: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	101

Tabelle 3-23: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet 104

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Übersicht über ein gemeinsames Schema zur Klassifizierung von Kindern und Erwachsenen mit ILD nach Griese et al.	18
Abbildung 3-2: Gemeinsamkeiten und Unterschiede von Fibrosemechanismen	21
Abbildung 3-3: Flow-Chart der vorgeschlagenen Schritte zur Diagnose einer chILD.....	24
Abbildung 3-4: Kriterien zur Diagnose einer Fibrosierung bei vorliegender chILD.....	25
Abbildung 3-5: Altersverteilung der Kinder und Jugendlichen von 0 bis 17 Jahre im chILD-EU-Register (Januar 2014 bis November 2016).	45

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-HT	5-Hydroxytryptamine (Serotonin)
5-HT2	5-HT Rezeptor 2
ABCA3	ATP-Bindungskassetten-Transporter A3 (ATP-Binding Cassette transporter A3)
Abs.	Absatz
ACDMPV	Alveoläre kapilläre Dysplasie mit Fehlausrichtung der pulmonalen Gefäße (Alveolar Capillary Dysplasia with Misalignment of the Pulmonary Veins)
ALAT	Asociación Latinoamericana de Tórax
ALT	Alanin-Aminotransferase
AP	Alkalische Phosphatase
ARNOLD	Australasian Registry Network of Orphan Lung Diseases
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATP	Adenosin-Triphosphat
ATS	American Thoracic Society
AUC	Area Under the Curve
BAL	Bronchoalveoläre Lavage
BPOLD	British Pediatric Orphan Lung Disease
BPRS	Britische Gesellschaft für pädiatrische Atemwegserkrankungen (British Pediatric Respiratory Society)
BSC	Best Supportive Care
CAD	Kongenitale alveoläre Dysplasie (Congenital Alveolar Dysplasia)
chILD	Interstitielle Lungenerkrankung im Kindesalter (Children's Interstitial Lung Disease)
chILD-EU	International management platform for children's interstitial lung disease
COPA	Coatomer-Protein-Komplex, Alpha-Untereinheit (Coatomer Protein Complex, alpha Subunit)
CPI	Chronische Pneumonitis im Kindesalter (Chronic Pneumonitis of Infancy)
CSF2RA	Granulocyte-macrophage Colony-stimulating Factor Receptor, alpha
CT	Computertomografie

Abkürzung	Bedeutung
CTD-ILD	Kollagenose-assoziierte interstitielle Lungenerkrankungen (Connective Tissue Disease-associated Interstitial Lung Diseases)
CYP	Cytochrom
DAH	Diffuse Alveolarblutung (Diffuse Alveolar Hemorrhage)
DILI	Arzneimittelinduzierte Leberschäden (Drug-induced Liver Injury)
DIP	Desquamative interstitielle Lungenentzündung (Desquamative Interstitial Pneumonia)
DPLD	Diffuse parenchymatöse Lungenerkrankung (Diffuse Parenchymal Lung Disease)
EAA	Exogen allergische Alveolitis
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECM	Extrazelluläre Matrix (Extracellular Matrix)
EGPA	Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis)
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur
EPAR	European Public Assessment Report
ERS	European Respiratory Society
ESPED	Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland
EU	Europäische Union
FARSA	Phenylalanyl-tRNA-Synthetase, Alpha-Untereinheit (Phenylalanyl-tRNA Synthetase, alpha Subunit)
FARSB	Phenylalanyl-tRNA-Synthetase, Beta-Untereinheit (Phenylalanyl-tRNA Synthetase, beta Subunit)
FB	Follikuläre Bronchiolitis (Follicular Bronchiolitis)
FEV	Forciertes expiratorisches Volumen
FVC	Forcierte Vitalkapazität (Forced Vital Capacity)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GGT	Gamma-Glutamyltransferase
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GPA	Granulomatose mit Polyangiitis (Granulomatosis with Polyangiitis)
GVP	Bewährte Verfahren für die Pharmakovigilanz (Good Pharmacovigilance Practice)
HP	Hypersensitivitäts-Pneumonitis (Hypersensitivity Pneumonitis)

Abkürzung	Bedeutung
HRCT	Hochauflösende Computertomografie (High Resolution Computed Tomography)
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Classification of Diseases)
ILC1	Group 1 Innate Lymphoid Cell
ILD	Interstitielle Lungenerkrankung (Interstitial Lung Disease)
IME	Wichtiges medizinisches Ereignis (Important Medical Event)
IPF	Idiopathische Lungenfibrose (Idiopathic Pulmonary Fibrosis)
IU	International Unit
JRS	Japanese Respiratory Society
KI	Konfidenzintervall
LAM	Lymphoangioleiomyomatose (Lymphoangioleiomyomatosis)
LIP	Interstitielle Lipid-Pneumonie (Lipid Interstitial Pneumonia)
LPFV	last patient first visit
LPI	last patient in
MARS	Methionyl-tRNA-Synthetase
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (Medical Dictionary for Regulatory Activities)
MMF	Mycophenolat Mofetil
MRHD	Maximal empfohlenen Humandosis
NEHI	Hyperplasie der neuroendokrinen Zellen im Säuglingsalter (Neuroendocrine Cell Hyperplasia of Infancy)
NKX2.1	NK2 Homeobox 1
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
NSIP	Unspezifische interstitielle Lungenentzündung (Non-specific Interstitial Pneumonia)
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
P-gp	P-Glykoprotein
PAP	Pulmonale alveoläre Proteinose (Pulmonary Alveolar Proteinosis)
PDGF	Platelet-derived Growth Factor
PF-ILD	Progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankung (Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease)

Abkürzung	Bedeutung
PIG	Pulmonale interstitielle Glykogenose (Pulmonary Interstitial Glycogenosis)
PK	Pharmakokinetik
PPF	Progredivente pulmonale Fibrose
PRES	Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom
PZN	Pharmazentralnummer
QTc	Corrected QT (Frequenzkorrigierte QT-Zeit)
RMP	Risk-Management-Plan
RNA	Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid)
RTEL1	Regulator der Telomerverlängerung Helicase 1 (Regulator of Telomere Elongation Helicase 1)
SFTPA1	Surfactant-Protein-A1-Mangel (Surfactant Protein A1 Deficiency)
SFTPC	Surfactant-Protein-C-Mangel (Surfactant Protein C Deficiency)
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Summary of Product Characteristics
SOC	System Organ Class nach MedDRA
SP-B	Surfactant-Protein B
SP-C	Surfactant-Protein C
SSc	Systemische Sklerose (Systemic Sclerosis)
SSc-ILD	Interstitielle Lungenerkrankung bei systemischer Sklerose (Systemic Sclerosis-associated Interstitial Lung Disease)
TERC	Telomerase-RNA-Komponente (Telomerase RNA Component)
TERT	Reverse Telomerase-Transkriptase (Telomerase Reverse Transcriptase)
TGFβ	Transforming Growth Factor-β
TH2	T-Helfer 2
TMA	Thrombotischen Mikroangiopathie
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
UIP	Gewöhnliche interstitielle Lungentzündung (Usual Interstitial Pneumonia)
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Oberer Normgrenzwert (Upper Limit of Normal)

Abkürzung	Bedeutung
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor (Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor)
VEGFR	Vaskulär endothelialer Wachstumsfaktorrezeptor (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor)
WNT	Wingless Int-1
ZNFX1	Zinc Finger NFX1-Type Domain-containing Protein 1

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

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

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der Gemeinsame Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 AM-NutzenV feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,

2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder

3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

Für beide vorliegenden Teilanwendungsgebiete wird von folgender zweckmäßigen Vergleichstherapie ausgegangen:

- Best Supportive Care (BSC)

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

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

Im Bereich der fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen bei Erwachsenen wurden für die Anwendungsgebiete der idiopathischen Lungenfibrose (IPF) sowie anderer chronischer progredient fibrosierender interstitieller Lungenerkrankungen (andere chronische PF-ILD¹) G-BA Beratungen unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt. Die Beratungsgespräche fanden am 13.08.2014 (IPF) bzw. am 29.06.2016 (andere chronische PF-ILD) statt (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014; Gemeinsamer Bundesausschuss, 2016).

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

Erwachsene Patienten mit anderen chronischen PF-ILD (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2021a):

- Best Supportive Care (BSC)

Erwachsene Patienten mit interstitieller Lungenerkrankung mit systemischer Sklerose (SSc-ILD) (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2021b):

- Best Supportive Care (BSC)

Als BSC wird eine Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2021b; Gemeinsamer Bundesausschuss, 2021a).

¹In 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).

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

Wie vom G-BA in der Niederschrift vom 08.10.2014 zum Beratungsgespräch zu Nintedanib (Ofev®) in IPF erläutert, können grundsätzlich für die Nutzenbewertung von Nintedanib gegenüber BSC Studien berücksichtigt werden, die Nintedanib in der Monotherapie oder in Kombination mit BSC mit einer Behandlung mit BSC allein vergleichen (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014). Die Anforderungen des G-BA an die im Vergleichsarm zur adäquaten Umsetzung von BSC zur Verfügung stehenden Therapien ist in der Studie InPedILD® erfüllt (siehe Modul 4, Abschnitt 4.3.1.2).

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

Für das vorliegende Anwendungsgebiet hat kein Beratungsgespräch mit dem G-BA stattgefunden. Aus den im vorherigen Abschnitt erläuterten Gründen geht Boehringer Ingelheim von der Übertragbarkeit der für die Anwendungsgebiete der erwachsenen Patientinnen und Patienten vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC auf das vorliegende Anwendungsgebiet aus.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.1 und 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Grundlage dieses Abschnittes ist die Niederschrift zum Beratungsgespräch mit dem G-BA vom 29.06.2016 (Beratungsanforderung 2016-B-049, Niederschrift vom 24.08.2016; (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2016)) sowie die Beschlüsse des G-BA zur Nutzenbewertung von Nintedanib in den Anwendungsgebieten der fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen

bei Erwachsenen (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2021b; Gemeinsamer Bundesausschuss, 2021a).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 bis 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) 2022. S2k-Leitlinie Pharmakotherapie der idiopathischen Lungenfibrose (ein Update) und anderer progredienter pulmonaler Fibrosen (Registernummer 020 - 025).
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2014. Beratungsanforderung 2014-B-048, Niederschrift vom 08.10.2014.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss 2016. Beratungsanforderung 2016-B-049, Niederschrift vom 24.08.2016.
4. 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: 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]
5. 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: 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]

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Beschreibung der Erkrankung

Interstitielle Lungenerkrankungen im Kindesalter (chILD) umfassen ein Spektrum von Erkrankungen der Lunge, die mit einer Fibrosierung einhergehen können, wie die klinisch signifikanten progredient fibrosierenden ILD und die SSc-ILD. Dieses Spektrum weist Ähnlichkeiten im zugrundeliegenden Mechanismus der Lungenfibrose (Pathobiologie und Pathophysiologie) auf und wird zunächst im Ganzen beschrieben. Anschließend wird auf spezifische Charakteristika der von der Zulassung umfassten Population eingegangen.

ChILD umfasst über 200 Entitäten, wobei all diese Entitäten als selten gelten (Griese et al., 2018; Deterding et al., 2019). Als fibrosierende Ausprägungen einer ILD werden irreversible Vernarbungsprozesse der Lunge beschrieben, die zu einer Beeinträchtigung der Lungenfunktion mit Störungen des Gasaustausches bis hin zu Lungenversagen führen können (Mulugeta et al., 2015; Deterding et al., 2019). Damit ist die fibrosierende ILD eine schwerwiegende und potenziell lebensbedrohliche Erkrankung, welche durch eine hohe Krankheitslast gekennzeichnet ist.

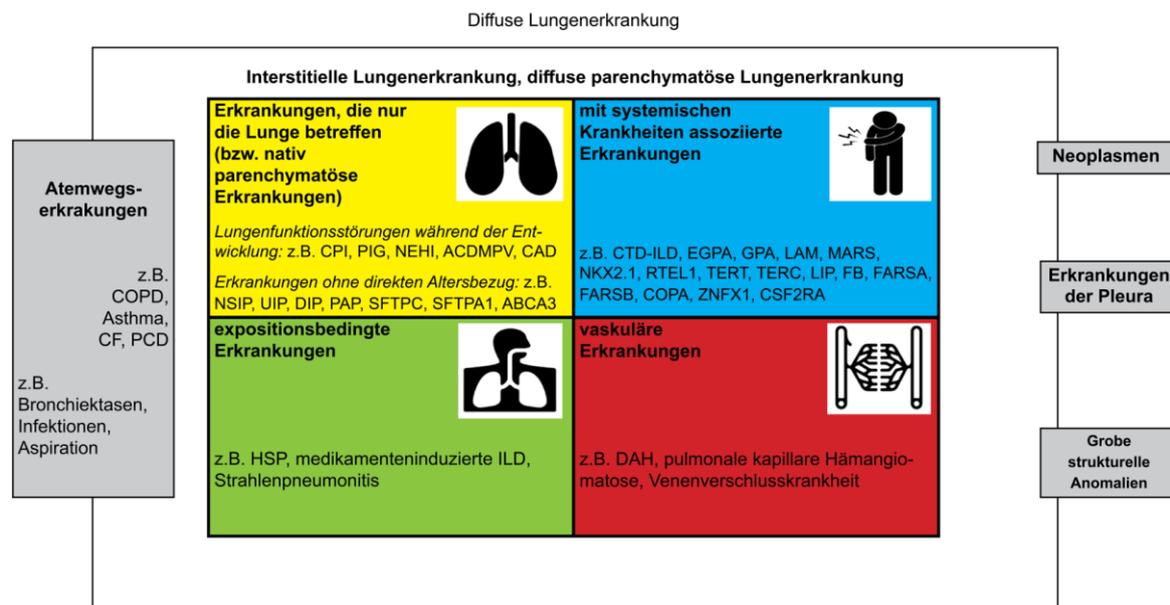
Synonym zur ILD wird in der Literatur häufig der Begriff der diffusen parenchymatösen Lungenerkrankungen (DPLD) verwendet. Das Lungenparenchym ist der funktionelle Teil der Lunge. Es umfasst die Komponenten, die am Gasaustausch beteiligt sind, darunter die Bronchiolen und die Alveolen. Das Lungeninterstitium hingegen ist ein Netzwerk aus Bindegewebe, das die Struktur der Lunge unterstützt. Aufgrund der engen biologischen Verknüpfung von Lungenparenchym und -interstitium wird zwischen ILD und DPLD in der Literatur oftmals nicht differenziert (Griese, 2022). Analog hierzu wird auch im vorliegenden Dossier der Begriff ILD – bzw. DPLD im Rahmen der korrekten Referenzierung – für Erkrankungen von Lungenparenchym und -interstitium synonym genutzt.

Klassifikation der chILD

In der Vergangenheit wurden im Rahmen des fortschreitenden Erkenntnisgewinns sowie der verbesserten klinischen Diagnosemöglichkeiten verschiedene Modelle zur Klassifizierung von ILD entwickelt. Das erste Klassifizierungssystem im Bereich der ILD wurde 1969 für Erwachsene erstellt und beruhte auf histologischen Befunden (Griese, 2022; Laenger et al.,

2022). Weiterhin wurden Erkrankungen von Erwachsenen und Kindern weitestgehend getrennt klassifiziert, da sich klinische Manifestationen sowie Häufigkeit und Spektrum der Erkrankungsentitäten unterscheiden. Beispielsweise kommt die bei Erwachsenen häufig auftretende IPF bei Kindern fast nicht vor (Fan et al., 2015). Klassifizierungssysteme für Kinder unterscheiden oft weiter zwischen den zwei Gruppen chILD bei Neugeborenen und Kleinkindern sowie chILD ohne spezifischen Altersbezug (Laenger et al., 2022). Während sich die der ILD zugrunde liegenden Erkrankungen bei Kindern unter 2 Jahren mehrheitlich von denen bei Erwachsenen unterscheiden, weisen Kinder und Jugendliche im Alter von 2 bis 18 Jahren mit Ausnahme der IPF ein ähnliches Spektrum an ursächlichen Grunderkrankungen wie Erwachsene auf (Deterding, 2015; Fan et al., 2015).

Die zwischen Erwachsenen und Kindern trennende Betrachtung war in der Vergangenheit hilfreich, um dem heterogenen Feld seltener Lungenerkrankungen gerecht zu werden. Aufgrund der ersichtlich werdenden Überschneidungen an ILD-Erkrankungen zwischen Erwachsenen und Kindern besteht bei einer getrennten Klassifizierung jedoch die Gefahr, Erkrankungen nicht korrekt zu diagnostizieren, wenn diese in einer Altersgruppe nicht erwartet werden. Die Arbeitsgruppe um Griese et al. stellt daher einen altersübergreifenden Klassifizierungsansatz vor (Griese, 2022). Dabei werden ILD in einem ätiologischen Ansatz in die folgenden vier Hauptkategorien (Abbildung 3-1) unterteilt: nur die Lunge betreffende Erkrankungen (nativ parenchymatös), mit systemischen Krankheiten assoziierte Erkrankungen, expositionsbedingte Erkrankungen und vaskuläre Erkrankungen.



Quelle: modifiziert nach (Griese, 2022)

Abbildung 3-1: Übersicht über ein gemeinsames Schema zur Klassifizierung von Kindern und Erwachsenen mit ILD nach Griese et al.

Die Unterteilung der ILD erfolgt in nur die Lunge betreffende bzw. nativ parenchymatöse Erkrankungen mit den Unterkategorien Lungenfunktionsstörungen während der Entwicklung und Erkrankungen ohne direkten Bezug zum Alter der Erkrankten, mit systemischen Krankheiten assoziierte Erkrankungen, expositionsbedingte Erkrankungen und vaskuläre Erkrankungen. Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.

Die vier Hauptkategorien werden nachfolgend weiter unterteilt.

Die nativ parenchymatösen Lungenerkrankungen werden untergliedert in Lungenfunktionsstörungen während der Entwicklung und Erkrankungen ohne direkten Bezug zum Alter der Erkrankten. Prinzipiell können nativ parenchymatöse Lungenerkrankungen zwar in jedem Alter auftreten. Sie haben jedoch wahrscheinlich überwiegend genetische Ursachen, die noch weitgehend unbekannt sind, und äußern sich häufig direkt nach der Geburt bzw. im Kleinkindalter (Griese, 2022). Nichtsdestotrotz konnte mittlerweile nachgewiesen werden, dass einige Erkrankungen, von denen bisher angenommen wurde, dass sie ausschließlich im Kindesalter auftreten auch bei Erwachsenen auftreten können (van Moorsel et al., 2021; Griese, 2022). Dank verbesserter Diagnose und Pflege überleben mehr Patientinnen und Patienten mit parenchymatösen Lungenerkrankungen, die während der Entwicklung auftreten, bis ins Erwachsenenalter. Daher sollten Pneumologen sich bei der Klassifizierung der ILD nicht frühzeitig auf altersassoziierte Entitäten festlegen (Griese, 2022).

Beispiele für parenchymatöse Lungenfunktionsstörungen in Entwicklung sind:

- Chronische Pneumonitis im Kindesalter (CPI)
- Pulmonale interstitielle Glykogenose (PIG)
- Hyperplasie der neuroendokrinen Zellen im Säuglingsalter (NEHI)
- Alveoläre kapilläre Dysplasie mit Fehlausrichtung der pulmonalen Gefäße (ACDMPV)
- Kongenitale alveoläre Dysplasie (CAD)

Parenchymatöse Lungenerkrankungen ohne direkten Altersbezug sind beispielsweise:

- Unspezifische interstitielle Lungenentzündung (NSIP)
- Gewöhnliche interstitielle Lungenentzündung (UIP)
- Desquamative interstitielle Lungenentzündung (DIP)
- Pulmonale alveoläre Proteinose (PAP)
- Surfactant-Protein-C-Mangel (SFTPC)
- Surfactant-Protein-A1-Mangel (SFTPA1)
- ATP-Bindungskassetten-Transporter A3 (ABCA3)-Mangel

Trotz des ausgeprägten pulmonalen Phänotyps sind viele ILD auf systemische Erkrankungen zurückzuführen.

Beispiele für mit systemischen Erkrankungen assoziierte ILD sind:

- Kollagenose-assoziierte interstitielle Lungenerkrankungen (CTD-ILD) (hierzu zählt dieILD bei systemischer Sklerose)
- Mutation des Telomerase-Ribonukleinsäure (RNA)-Komponente (TERC)-Gens
- Lymphoangiomyomatose (LAM)
- Interstitielle Lipid-Pneumonie (LIP)
- Granulomatose mit Polyangiitis (GPA)
- Follikuläre Bronchiolitis (FB)
- Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA)
- Mutation des Reverse Telomerase-Transkriptase (TERT)-Gens
- Mutation des Methionyl-tRNA-Synthetase (MARS)-Gens
- Defekt der Alpha-Untereinheit des Coatmer-Protein-Komplex (COPA)
- Mutation des Gens NK2 homeobox 1 (NKX2.1)
- Mangel an Zinc Finger NFX1-Type Domain-containing Protein 1 (ZNF1)
- Mutation der Untereinheiten A und B des Phenylalanyl-tRNA-Synthetase (FARSA, FARSB)-Gens
- Mangel an Granulocyte-macrophage Colony-stimulating Factor Receptor, alpha (CSF2RA)
- Regulator der Telomerverlängerung Helicase 1 (RTEL1)-Gens

Die Gruppe der expositionsbedingten Erkrankungen überschneidet sich mit den nativ parenchymatösen Lungenerkrankungen in dem Sinn, dass die expositionsbedingten Erkrankungen auch die gesamte Lunge betreffen und keinen systemischen Ursprung haben. Sie wird jedoch von diesen abgegrenzt, um die Prävention der Erkrankungen in den Vordergrund zu stellen. Die Gruppe der expositionsbedingten Erkrankungen kann weiter inILD mit infektiösem Ursprung undILD mit nicht-infektiösem Ursprung (z. B. durch Medikamente oder strahlungsbedingte Lungenschäden) unterteilt werden.

Beispiele für expositionsbedingteILD sind:

- Hypersensitivitäts-Pneumonitis (HP) (auch als exogen allergische Alveolitis (EAA) bezeichnet)
- medikamenteninduzierteILD
- Strahlenpneumonitis

Die vierte Gruppe des Klassifizierungssystems nach Griese et al. (2022) umfasst vaskuläre Erkrankungen. Diese betreffen nur die Lungengefäße und bleiben häufig undiagnostiziert, da oftmals eine Lungenbiopsie zur Diagnose erforderlich ist.

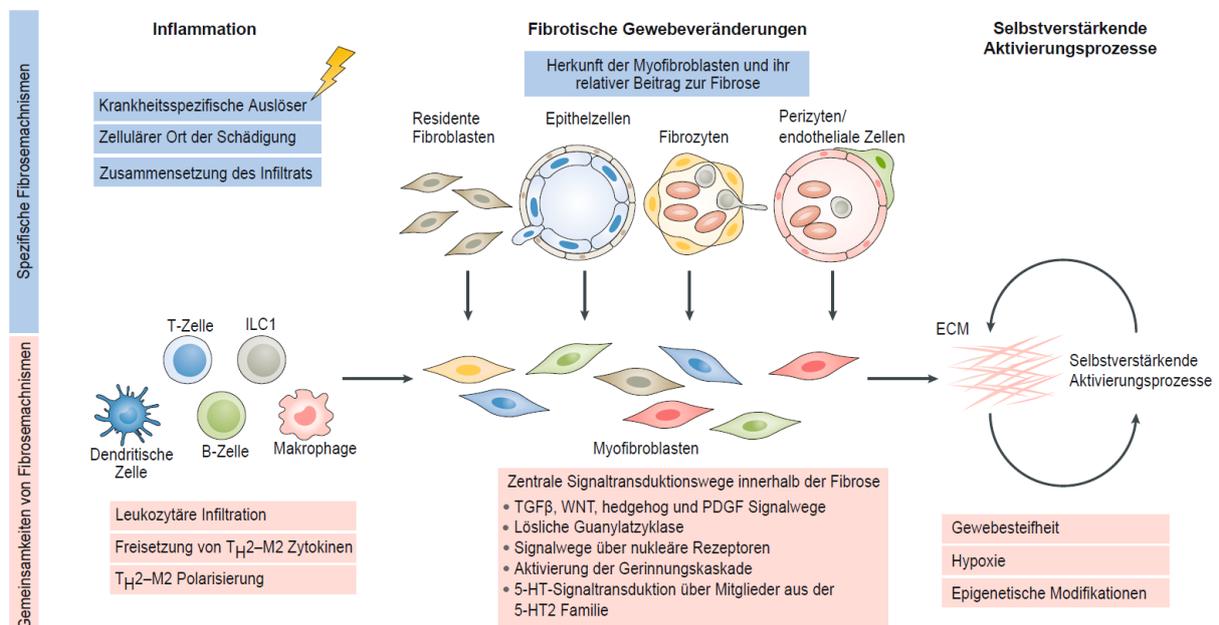
Beispiele für vaskuläreILD sind:

- diffuse Alveolarblutungen (DAH)
- pulmonale kapillare Hämangiomatose

- Venenverschlusskrankheit

Ätiologie und Pathogenese der *chILD*

Fibrosierende Formen der ILD sind geprägt durch schädigende Prozesse, die sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen auftreten können (Hartl & Griese, 2005; Deterding et al., 2019; Deterding et al., 2021). Anhand der Abbildung 3-2 werden die Mechanismen im Folgenden genauer dargestellt und beschrieben. Die Initiierung und das Fortschreiten fibrotischer Erkrankungen werden durch verschiedene fibrotische Mechanismen vorangetrieben. Krankheits- und lokalisationspezifische Mechanismen (in blau) dominieren die frühe Phase der Gewebsfibrose und lösen erkrankungsübergreifende Mechanismen aus. Diese erkrankungsübergreifenden, gemeinsamen Mechanismen (in rot) prägen die späteren Phasen des fibrotischen Gewebeumbaus. Auf die Gewebsinfiltration mit Leukozyten und deren Aktivierung sowie die Polarisation von T-Helfer 2 (TH2)-M2 Makrophagen folgt die Sekretion von profibrotischen Zytokinen. Dieses profibrotische Milieu aktiviert Gewebsfibroblasten und induziert eine Transdifferenzierung verschiedener Zelltypen, einschließlich Epithelzellen, Perizyten, Endothelzellen sowie dem Knochenmark zugehöriger Fibrozyten zu Myofibroblasten. Der fortschreitende Umbau des Gewebes induziert sich selbst erhaltende Aktivierungsschleifen wie Gewebesteifheit oder Hypoxie, die einen persistent aktivierten Phänotyp von Myofibroblasten bei fibrotischen Erkrankungen fördern (Distler et al., 2019a).



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

Abbildung 3-2: Gemeinsamkeiten und Unterschiede von Fibrosemechanismen

5-HT: 5-Hydroxytryptamine (Serotonin); 5-HT2: 5-HT Rezeptor 2; ECM: Extrazelluläre Matrix; ILC1: Group 1 innate Lymphoid Cell; PDGF: Platelet-derived Growth Factor; TGFβ: Transforming Growth Factor-β; TH2: T-Helfer 2; WNT: Wingless Int-1

Beispiele für häufig auftretende ILD-Entitäten mit Fibrosierisiko bei Kindern sind Surfactant-Protein-Mangel, chronische HP, 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). Ob der progressive Fibrosemechanismus in der erwachsenen Lunge der Fibrose bei Kindern mit fortschreitender Alveolarisierung entspricht, wird aktuell noch untersucht (Deterding et al., 2019; Nathan et al., 2019; Deterding et al., 2021). Einige Kinder und Jugendliche mit fibrosierender ILD kennzeichnet ein progressiver Phänotyp, der ähnlich zu dem von Erwachsenen ist, mit Symptomverschlimmerungen, Verschlechterung der Lungenfunktion und erhöhter Morbidität (Fan & Kozinetz, 1997; Deterding et al., 2019; Deterding et al., 2021). Generell scheint eine bessere Wundheilung mit verminderter Narbenbildung im jungen Alter möglich. Für Kinder wird davon ausgegangen, dass Fibrosen mit weniger Kollagenablagerungen und weniger Zerstörung des Parenchyms einhergehen (Nathan et al., 2011; Nathan et al., 2019). Auch kann sich die postnatale Lungenentwicklung auf den Krankheitsprozess auswirken (Deterding et al., 2019). Daher wird eine besondere Wirksamkeit antifibrotischer Therapien bei Kindern vermutet (Nathan et al., 2019).

Symptomatik und Krankheitsverlauf der chILD

ChILD zeigen sich am frühesten kurz nach der Geburt anhand von unerklärlicher Atemnot und progressivem Atemversagen (Bush et al., 2015). Später auftretende chILD gehen meist mit unspezifischen, schleichend beginnenden Symptomen einher. Viele Kinder zeigen bei der ILD-Diagnose bereits seit Jahren Symptome wie trockenen Husten, Dyspnoe, Retraktion der Brustwand, belastungsbedingte Kurzatmigkeit und häufige Atemwegsinfektionen (Bush et al., 2015; Nathan et al., 2018). In fortgeschrittenen Stadien können eine Abnahme der Vitalkapazität und als Folge des Sauerstoffmangels Trommelschlegelfinger und Zyanosen beobachtet werden (Clement et al., 2010). Weitere Symptome, die vor allem Kleinkinder und Neugeborene betreffen, sind unerklärliches Fieber, Gedeihstörungen, Ermüdung beim Essen und Gewichtsverlust. Allgemein variiert die klinische Manifestation von chILD zwischen asymptomatischen Erscheinungen mit auf eine ILD hindeutenden radiologischen Merkmalen, bis hin zu charakteristischen Atemwegssymptomen und akuten Exazerbationen (Bush et al., 2015; Nathan et al., 2018).

Ein wichtiger physiologischer Parameter zur Beurteilung der Progredienz der Erkrankung bei Patientinnen und Patienten ≥ 5 Jahre sind Lungenfunktionstests mittels Spirometrie oder Plethysmografie. Die meisten Kinder sind in der Lage, ab einem Alter von 5 oder 6 Jahren reproduzierbare spirometrische Ergebnisse zu erzeugen (Gibson et al., 2003). Serielle Messungen dokumentieren Stabilität oder Fortschreiten von Atemwegsobstruktion und Lufteinschluss.

Das Atmungssystem unterliegt verschiedenen anatomischen, physiologischen und immunologischen Veränderungen im Laufe des Alterungsprozesses. Bis zu einem Alter von etwa 20-25 Jahren reift die Lunge heran (Sharma & Goodwin, 2006). Danach bleibt die Lungenfunktion bis zu einem Alter von etwa 20-35 Jahren konstant (Sharma & Goodwin, 2006). Anschließend ist die Alterung mit einer normalen Abnahme der Lungenfunktion aufgrund von Faktoren wie Verlust der Lungenelastizität, geschwächten Muskeln der

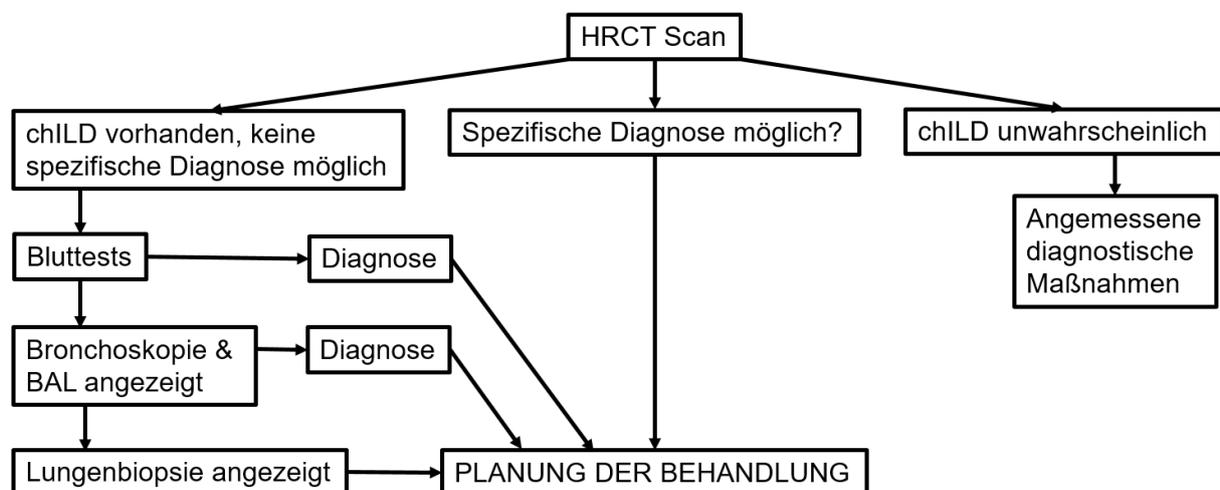
Atmungsmuskulatur und einer verringerten Oberfläche für den alveolären Gasaustausch verbunden (Thomas et al., 2019). Aufgrund der entwicklungs- und alterungsbezogenen Veränderungen der Lungenfunktion sind Unterschiede bezüglich der Veränderungen der forcierten Vitalkapazität (FVC) bei fortschreitender ILD zwischen Kindern und Erwachsenen zu erwarten. Während ein Fortschreiten von Atemwegserkrankungen bei Erwachsenen mit einer abnormalen Abnahme des Lungenvolumens einhergeht (Fainberg et al., 2022; Kreuter et al., 2022), kommt es bei Kindern mit Atemwegserkrankungen zu einer verminderten Zunahme des Lungenvolumens und folglich zu einem verringerten maximalen Lungenvolumen (McGeachie et al., 2016).

Messungen der Lungenfunktion können auch auf akute Veränderungen im Zusammenhang mit pulmonalen Exazerbationen und das Ansprechen auf eine Therapie hinweisen (Gibson et al., 2003). Akute Exazerbationen sind kritische Ereignisse bei chronischen Erkrankungen und stehen im Verdacht, mit erhöhter Morbidität und Mortalität verbunden zu sein. Eine Studie von Seidel et al. (Seidl et al., 2022) ergab, dass die meisten akuten Exazerbationen von Kindern mit ILD durch Atemwegsinfektionen (94,4%) ausgelöst wurden, die zu vermehrter Dyspnoe und erhöhter Atemfrequenz führten. Unter den an ILD verstorbenen Kindern konnte die Mortalität in 60,4% der Fälle mit einer akuten Exazerbation in Verbindung gebracht werden. Nach einer Lungenfunktionsstörung erholte sich die Lungenfunktion nicht vollständig, sondern zeigte einen Rückgang der forcierten expiratorischen Volumens (FEV)₁- und FVC-Werte. Seidel et al. vermuten daher, dass die Vermeidung von Infektionen die Morbidität und Mortalität bei chILD verringern könnte.

Diagnose und klinische Beschreibung der chILD

Im Anbetracht der unspezifischen Symptome ist ein strukturiertes, multidisziplinäres Vorgehen bei der Diagnosestellung erforderlich. Zu Beginn kann eine Anamnese Aufschluss über bekannte systemische Vorerkrankungen, familiär auftretende Lungenanomalien sowie eine Exposition gegenüber potenziell schädlichen Stoffen aus der Umwelt geben und somit erste Anhaltspunkte für eine Diagnosestellung bieten (Nathan et al., 2018). Anfängliche Untersuchungen sollten anschließend in Abhängigkeit der individuellen klinischen Situation vollzogen werden. Sie schließen klinische Ruhe- und Belastungstests zur Feststellung einer Hypoxie, radiologische Befunde, physiologische Tests zur Beurteilung der Lungenfunktion (z. B. FVC und FEV₁-Test), Echokardiografie zur Abschätzung des Pulmonalarteriendrucks sowie Bluttests, um beispielsweise genetische Anomalitäten oder Umwelteinflüsse aufzudecken, mit ein. Wird auf Basis der anfänglichen Untersuchungen eine chILD vermutet, sollte immer eine hochauflösende Computertomografie (HRCT) der Lunge durchgeführt werden (Bush et al., 2015). Mittels HRCT kann die parenchymale Struktur bis auf die Ebene des sekundären Lungenläppchens sichtbar gemacht werden. Die häufigsten HRCT-Merkmale einer ILD sind Milchglasinfiltrate. Intralobuläre Linien, unregelmäßige interlobuläre Septumverdickungen und Honigwabenmuster sind weniger häufige Befunde (Nathan et al., 2018). Sollte eine Lungenbiopsie erforderlich sein, so ist ein HRCT-Scan auch hilfreich bei der Auswahl des zu biopsierenden Lungenbereichs (Nathan et al., 2018).

Der HRCT-Scan kann dabei, wie in Abbildung 3-3 dargestellt, entweder (1) Lungenanomalien aufzeigen, die keine spezifische chILD-Diagnose zulassen, (2) eine spezifische chILD-Diagnose ermöglichen, oder (3) keine Anomalien aufzeigen. In letzterem Fall ist es zwar unwahrscheinlich, dass eine chILD vorliegt, eine Erkrankung kann in frühen Krankheitsstadien jedoch nicht ausgeschlossen werden, sodass weitere diagnostische Schritte eingeleitet werden müssen. Bei nicht-diagnostisch vorliegender chILD können serologische Untersuchungen und ggf. eine Bronchoskopie, bronchoalveoläre Lavage (BAL) oder Lungenbiopsie durchgeführt werden (Bush et al., 2015). BAL wird vorrangig bei der Untersuchung auf Infektionen eingesetzt, kann jedoch auch z. B. in Fällen von pulmonaler Hämorrhagie, alveolärer Proteinose und eosinophiler Lungenerkrankung diagnostisch genutzt werden. Die Notwendigkeit von Lungenbiopsien ist aufgrund ihres invasiven Charakters auch bei unklarer Diagnose umstritten und stellt daher den letzten Schritt in der Reihe diagnostischer Ansätze dar. Bei den zur Gewinnung von Lungengewebe verwendeten Methoden sollten stets ihre Invasivität gegen das Potenzial abgewogen werden, angemessenes und ausreichendes Gewebe für die Diagnose zu erhalten (Bush et al., 2015; Nathan et al., 2018). Durch große Fortschritte in der bildgebenden Diagnostik, die in den letzten zwei Jahrzehnten erzielt wurden, sind jedoch immer weniger Lungenbiopsien für die Erkennung und Charakterisierung einer chILD erforderlich. Die Verringerung der Anzahl der durchgeführten Lungenbiopsien hat die chirurgisch bedingte Morbidität bei Kindern mit ILD reduziert (DeBoer et al., 2024).



Quelle: modifiziert nach (Bush et al., 2015)

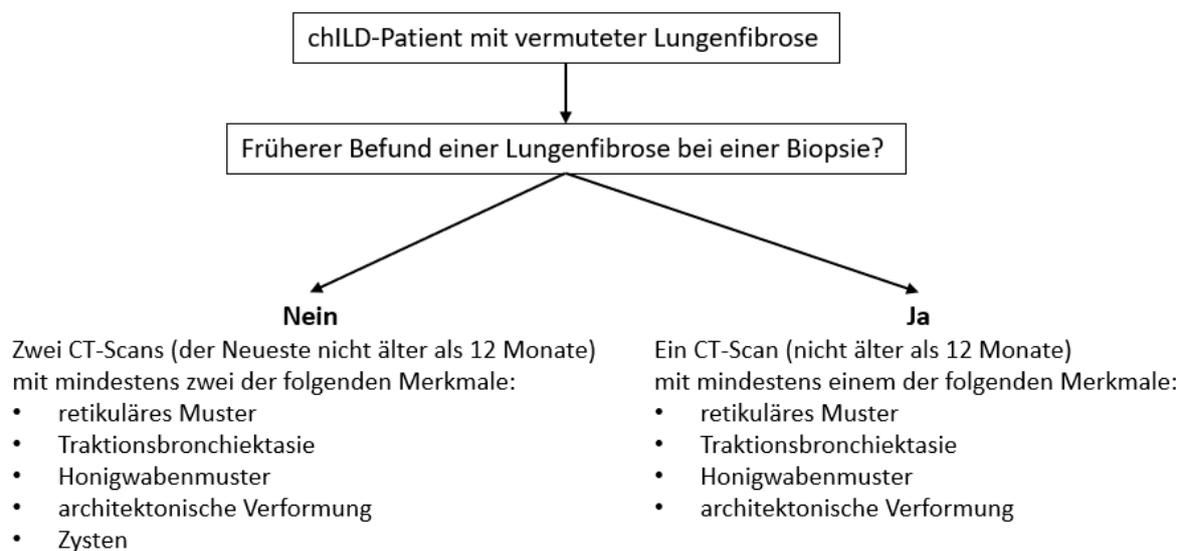
Abbildung 3-3: Flow-Chart der vorgeschlagenen Schritte zur Diagnose einer chILD

BAL: Bronchoalveoläre Lavage; chILD: Interstitielle Lungenerkrankung im Kindesalter (Children's Interstitial Lung Disease); HRCT: Hochauflösende Computertomografie (High-resolution computed tomography).

Fibrotische Ausprägungen der chILD sind in der Literatur selten beschrieben und werden mit Anteilen von 4-15% angegeben (Rice et al., 2013; Nathan et al., 2019; Bhalla et al., 2021). Nathan et al. (2018) vermuten, dass bei gleichem genetischem Ursprung der pulmonalen Fibrose Kinder und Jugendliche bessere regenerativen Fähigkeiten besitzen als Erwachsene. Anhand der bildgebenden Diagnostik können entzündliche sowie fibrotische Veränderungen

der Lungenstruktur erkannt werden, die typischerweise in diffusen Infiltraten resultieren. Ungewöhnliche Lungenfunktionstests können Anzeichen für eine restriktive Ventilationsstörung und/oder einen beeinträchtigten Gasaustausch sein (Nathan et al., 2018).

In einer aktuellen Publikation von DeBoer et al. (DeBoer et al., 2024) werden Kriterien vorgestellt, die eine zuverlässige bildbasierte Diagnose einer Lungenfibrose bei Vorliegen einer chILD ermöglichen (siehe Abbildung 3-4). Diese Kriterien wurden von einem Expertengremium aus Radiologen, Pathologen und Ärzten erarbeitet. Da Lungenbiopsien zur Diagnosestellung bei unklaren Atembeschwerden oder unklarer ILD oftmals bereits zu einem Zeitpunkt erfolgen, an welchem das Lungengewebe noch keine fibrotischen Veränderungen aufweist, stellen die von DeBoer et al. vorgestellten Kriterien einen großen Fortschritt bei der Diagnose einer Fibrose dar. Im Falle einer vermuteten chILD bei unauffälliger Lungenbiopsie können zwei Computertomografie (CT)-Scans für die Diagnose einer Lungenfibrose bei Kindern herangezogen werden. Von diesen zwei Scans sollte der Neueste innerhalb der letzten 12 Monate erstellt worden sein und die Scans sollten mindestens zwei für eine fibrosierende ILD charakteristische Merkmale aufweisen. Zu den charakteristischen Merkmalen gehören retikuläre Muster, Traktionsbronchiektasie, Honigwabenmuster, architektonische Verformung und Zysten. Sollte die Lungenbiopsie bereits Auffälligkeiten zeigen, so genügt ein weiterer CT-Scan. Dieser Scan sollte mindestens eines der folgenden Merkmale aufweisen: retikuläre Muster, Traktionsbronchiektasie, Honigwabenmuster oder architektonische Verformung.



Quelle: modifiziert nach (DeBoer et al., 2024)

Abbildung 3-4: Kriterien zur Diagnose einer Fibrosierung bei vorliegender chILD

chILD: Interstitielle Lungenerkrankung im Kindesalter (Children's Interstitial Lung Disease); CT: Computertomografie

Prognose der chILD

Derzeitig gibt es keine Behandlungsmöglichkeit, die eine Fibrose heilen kann. Daher ist das Ziel der Therapie, den Prozess der Fibrose zu verlangsamen. Die fibrosierende chILD kann mit einer starken Beeinträchtigung der Lungenfunktion mit Störungen des Gasaustausches sowie letztendlich Lungenversagen einhergehen. Für die chILD im Allgemeinen sind mitunter hohe Mortalitätsraten berichtet. So liegt die Sterblichkeit unter Kindern und Jugendlichen in Industrienationen bei 6-19% bei Beobachtungszeiten von bis zu 6 Jahren (Hime et al., 2015). Das Auftreten von Todesfällen steht dabei oft in Verbindung mit dem Auftreten von akuten Exazerbationen (Seidl et al., 2022). Speziell für fibrosierende chILD wurden keine Mortalitätsraten erhoben. Jedoch nehmen die Autorinnen und Autoren um Nathan et al. basierend auf ihrer klinischen Erfahrung für chILD mit histologisch bestätigten fibrosierenden Ausprägungen in der Tendenz einen schweren Verlauf mit Lungenversagen vor Erreichen des Erwachsenenalters an (Nathan et al., 2019).

Von der Zulassung umfasste Teilpopulation der chILD

Klinisch signifikante progredient fibrosierende ILD treten im gesamten Spektrum der ursächlichen Grunderkrankungen auf, wobei beispielsweise in der Zulassungsstudie InPedILD® als häufigste Entitäten Surfactant-Proteinmangel, autoimmune Grunderkrankung wie SSc-ILD und toxische/bestrahlungs-/medikamenteninduzierte Pneumonitis berichtet wurden (siehe Modul 4). Zur Identifikation der pädiatrischen Lungenfibrose sowie zur Identifikation einer Progression gibt es derzeit jedoch keine übergreifend akzeptierten radiologischen und histopathologischen Kriterien (European Medicines Agency, 2025). Im Rahmen der Zulassung wird auf die Einbeziehung eines multidisziplinären Teams (Ärzte, Radiologen, Pathologen) hingewiesen, das Erfahrung in der Diagnose und Behandlung fibrosierender interstitieller Lungenerkrankungen hat (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2025b).

Die für die SSc-ILD ursächliche Systemische Sklerose ist eine seltene, autoimmune Bindegewebserkrankung, die durch Gefäßschäden, dysregulierte Entzündungsprozesse und Fibrose mehrerer Organe gekennzeichnet ist. Bei Kindern und Jugendlichen liegt das mediane Erkrankungsalter bei ca. 10 Jahren (Stevens et al., 2018). Obwohl die Fibrosierung der Haut das charakteristische Merkmal ist, bestimmen pathologische Veränderungen an Lunge, Magen-Darm-Trakt, Nieren und Herz den Krankheitsverlauf und die Prognose bei Kindern und Jugendlichen mit SSc. Bei 20-90% der Kinder und Jugendlichen liegt eine Lungenbeteiligung vor (Schapiro et al., 2024). Bei Kindern und Jugendlichen zeigen Autopsiebefunde eine bis zu 95-prozentige Beteiligung der Lunge, während radiologische Befunde nur bei bis zu 39% der Fälle nachgewiesen werden (Klotsche et al., 2023). Im HRCT-Scan spiegeln sich die histopathologischen Befunde wider, wobei das vorherrschende pathologische Muster dem der NSIP bei Erwachsenen ähnelt (Seely et al., 1998; Valeur et al., 2015; Klotsche et al., 2023).

Charakterisierung der Zielpopulation

Die Zielpopulation von Nintedanib für die Betrachtung dieses Dossiers umfasst Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit klinisch signifikanten progredient fibrosierenden ILD sowie mit SSc-ILD. Die Behandlung sollte erst nach Einbeziehung eines

multidisziplinären Teams (Ärzte, Radiologen, Pathologen) begonnen werden, das Erfahrung in der Diagnose und Behandlung fibrosierender interstitieller Lungenerkrankungen hat (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2025b).

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Therapie der Erkrankung

Die chILD und insbesondere die fibrosierende chILD ist eine seltene Erkrankung, die im Vergleich zur pulmonalen Fibrose bei Erwachsenen noch vergleichsweise wenig Gegenstand klinischer Forschungsaktivitäten ist. Dies betrifft sowohl die Anzahl verfügbarer Quellen in der Literatur, die im Anwendungsgebiet durchgeführten Studien als auch die aus der Forschung hervorgegangenen Ansätze zur Behandlung einer fibrosierenden chILD (Kurland et al., 2013; Bush et al., 2015; Griese, 2018). Entsprechend spiegelt sich dies auch in der geringen Zahl der im Anwendungsgebiet verfügbaren Leitlinien wider. So liegen zur Diagnose und Therapie der chILD lediglich eine Leitlinie der American Thoracic Society (ATS) (Kurland et al., 2013) sowie Therapieempfehlungen des Netzwerks International management platform for children's interstitial lung disease (chILD-EU) vor (Bush et al., 2015). Leitlinien spezifisch für Deutschland sind nicht verfügbar.

Die Leitlinie der ATS behandelt dabei primär die chILD unter Neugeborenen und Säuglingen bis zu einem Alter von 2 Jahren (Kurland et al., 2013). Ob diese Empfehlungen auf die Population im Anwendungsgebiet aus Kindern und Jugendlichen mit ILD im Alter von 6 bis 17 Jahren hinreichend übertragbar sind, ist unklar. Die Autorinnen und Autoren führen aus, dass zum Stand der Erstellung keine kontrollierten Studien im Anwendungsgebiet der chILD verfügbar waren, und dass daher alle Empfehlungen auf nicht-kontrollierten Studien oder Fallserien basieren. Dabei stellt der Einsatz einer immunsuppressiven Therapie die einzige in der ATS-Leitlinie diskutierte medikamentöse Behandlungsoption dar. Die Leitlinie spricht sich in diesem Zusammenhang jedoch nicht pauschal für die Anwendung einer immunsuppressiven Therapie aus. Die Autorinnen und Autoren führen dazu aus, dass eine solche Entscheidung in Abwägung zwischen den bekannten Nebenwirkungen solcher Therapien mit der Schwere und des Fortschritts der Erkrankung sowie der Prognose bei Nichtbehandlung und den Begleiterkrankungen bzw. den Präferenzen der Betroffenen zu treffen ist. Die Leitlinie nennt dabei keine spezifischen immunsuppressiven Wirkstoffe, es werden lediglich exemplarisch systemische Kortikosteroide sowie Hydroxychloroquin aufgeführt. In diesem Zusammenhang ist anzumerken, dass von den Empfehlungen der Leitlinie nicht spezifisch Patientinnen und

Patienten mit fibrosierender chILD umfasst werden, sondern allgemein an chILD erkrankte Säuglinge bzw. Kinder.

Eine zweite Quelle zur Therapieempfehlung bei chILD stammt vom Netzwerk chILD-EU (Bush et al., 2015). Diese Empfehlungen basieren auf einer DELPHI-Umfrage unter Ärztinnen und Ärzten mit Erfahrung in der Behandlung von chILD. Die Autorinnen und Autoren unterscheiden dabei zwischen Empfehlungen einerseits zur Therapie von schwer kranken chILD-Patientinnen und Patienten, die auf eine maschinelle Beatmung angewiesen sind oder kurz davor stehen dies zu sein, sowie andererseits von Patientinnen und Patienten ohne Notwendigkeit einer maschinellen Beatmung. Für beide Gruppen sehen die Autorinnen und Autoren als medikamentöse Behandlungsoptionen nur den Einsatz von Arzneimitteln mit immunsuppressiver Wirkung. Genannt werden dabei Methylprednisolon, Prednisolon, Hydroxychloroquin und Azithromycin. Für Kinder und Jugendliche ohne Notwendigkeit einer maschinellen Beatmung sehen die Handlungsempfehlungen als Erstlinientherapie die Behandlung mit Methylprednisolon oder Prednisolon sowie in zweiter Linie eine Therapie mit Hydroxychloroquin und Azithromycin vor. Wie auch im Rahmen der Leitlinie der ATS werden keine spezifischen Empfehlungen für die Therapie von fibrosierender chILD genannt.

Konsensbasierte Empfehlungen für die Behandlung der SSc bei Kindern und Jugendlichen wurden von der Single Hub and Access point for paediatric Rheumatology in Europe (SHARE) im Jahr 2021 veröffentlicht (Foeldvari et al., 2021). Speziell bei einer Beteiligung der Lunge wird dort das Immunsuppressivum Mycophenolat mofetil (MMF) als Option genannt. Darüber hinaus werden Nintedanib und Tocilizumab, aufgrund ihrer Zulassung bei Erwachsenen mit SSc, in den Empfehlungen genannt (Foeldvari et al., 2021). Bis auf Nintedanib hat jedoch keiner der genannten Wirkstoffe eine Zulassung bei Kindern und Jugendlichen mit SSc-ILD (Foeldvari et al., 2021).

Die Empfehlungen der Leitlinie scheinen sich im Wesentlichen im Versorgungsalltag zur Therapie der Erkrankung widerzuspiegeln. So wurde im Rahmen eines internationalen systematischen Reviews ein Anteil von 59-96% an chILD-Fällen ermittelt, der mit systemischen Kortikosteroiden behandelt wurde (Hime et al., 2015). Als weiteren wichtigen Wirkstoff identifizierten die Autorinnen und Autoren zudem Hydroxychloroquin mit einem Anteil von 5-50%. Auch die in der Phase III-Studie InPedILD® eingeschlossenen Kinder und Jugendlichen wurden zu Baseline zu 82% mit immunsuppressiven Wirkstoffen behandelt (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2023). Andere Autorinnen und Autoren erwähnen im Zusammenhang mit der Behandlung der chILD zudem noch den Einsatz der ebenfalls immunsuppressiven Wirkstoffe Cyclophosphamid, Ciclosporin, Methotrexat sowie Makrolide (Nathan et al., 2019).

Die Rationale des Einsatzes von immunsuppressiven bzw. antiinflammatorischen Wirkstoffen ist dabei, den entzündlichen Prozessen entgegenzuwirken, die die Veränderungen im Lungenparenchym und die Fibrosierung vorantreiben (siehe Abschnitt 3.2.1). Hier gilt es jedoch zu bedenken, dass bis auf Kortikosteroide (Methylprednisolon, Prednisolon, Prednison) keiner der in den Leitlinien genannten Wirkstoffe eine Zulassung im Anwendungsgebiet der chILD hat. Der Einsatz dieser Wirkstoffe erfolgt daher Off-Label und ohne eine durch die

Zulassungsbehörden bewertete Evidenzgrundlage mit entsprechend verlässlichen Aussagen zur Wirksamkeit und Sicherheit. Der Einsatz von Kortikosteroiden sollte unter gründlicher Abwägung von Risiko und Nutzen erfolgen (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2016). Zudem entsprechen die Wirkstoffe den Behandlungsoptionen, die auch bereits in der Vergangenheit zur Behandlung der chILD eingesetzt wurden und unter deren Therapie es nach wie vor zu hohen Mortalitätsraten unter Patientinnen und Patienten mit chILD kommt (Hime et al., 2015).

Als nicht-medikamentöse Behandlung kommen im vorliegenden Anwendungsgebiet physiotherapeutisch begleitete Maßnahmen (z. B. medizinische Trainingstherapie, Ausdauertraining und Atemübungen) in Betracht, sowie pulmonale Rehabilitation, Langzeit-Sauerstofftherapie und auch die Lungentransplantation. Obwohl letztere aufgrund der begrenzten Verfügbarkeit von Spenderorganen bei insgesamt wenigen Patientinnen und Patienten mit ILD eingesetzt wird, ist anzumerken, dass die pulmonale Fibrose einer der häufigsten Gründe für Lungentransplantationen ist; in der Altersgruppe von 6 bis 10 Jahren macht sie 6% der transplantierten pädiatrischen Patienten aus (Kirkby & Hayes Jr, 2014).

Vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung sowie der beschriebenen Limitationen der derzeit eingesetzten Therapien ergibt sich insgesamt der dringende medizinische Bedarf an wirksamen und sicheren Therapieoptionen zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit klinisch signifikanten progredient fibrosierenden ILD sowie mit SSc-ILD.

Therapeutischer Bedarf

Die fibrosierende chILD ist eine schwerwiegende und potenziell lebensbedrohliche pulmonale Erkrankung unter Säuglingen, Kindern und Jugendlichen, in deren Verlauf es durch dysfunktionale Vernarbungsprozesse innerhalb des Lungengewebes zu einem Verlust der „funktionalen Lungenarchitektur“ kommt (Mulugeta et al., 2015; Nathan et al., 2019). Entsprechend werden für die chILD in der Literatur hohe Mortalitätsraten berichtet (siehe Abschnitt 3.2.1 Prognose). Das Auftreten von Todesfällen steht dabei oft in Verbindung mit dem Auftreten von akuten Exazerbationen (Seidl et al., 2022). Basierend auf Daten zu fibrotischen Lungenerkrankungen unter Erwachsenen zeigt sich zudem eine starke Korrelation zwischen der krankheitsbedingten Abnahme der FVC und der Sterblichkeit (Karimi-Shah & Chowdhury, 2015; Reichmann et al., 2015; Paterniti et al., 2017). Bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit IPF, anderen chronischen PF-ILD² und SSc-ILD, die mit Nintedanib + BSC therapiert wurden, zeigte sich durchgängig eine Reduktion der FVC-Abnahme mit einer relativen Reduktion um die Hälfte im Vergleich zur Placebogruppe, die nur mit BSC therapiert wurde (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2019; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020a; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020b; Bonella et al., 2022). Ein vergleichbarer Trend im Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Nintedanib + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC zeigt sich in der Studie InPedILD[®], die

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).

Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung ist, nun auch für Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit fibrosierender ILD (siehe Modul 4, Abschnitt 4.4.2).

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

Hinsichtlich des Krankheitsfortschritts kommt vor allem akuten Exazerbationen eine große Bedeutung zu, in deren Zusammenhang sich die Symptomatik in der Regel weiter stark verschlechtert. Im Rahmen einer umfassenden Studie des chILD-EU Netzwerks an 719 Patientinnen und Patienten mit chILD wurden die Charakteristika akuter Exazerbationen untersucht (Seidl et al., 2022). Die häufigsten Auswirkungen waren dabei eine Zunahme der Atemnot, eine weiter erhöhte Atemfrequenz, ein weiter erhöhter Sauerstoffbedarf sowie eine zusätzliche Abnahme der Leistungsfähigkeit. Als auslösende Faktoren für akute Exazerbationen im Rahmen der chILD werden für die Mehrzahl der Fälle Infektionen angenommen. Erleben Kinder und Jugendliche eine akute Exazerbation der ILD, wurde in der Folge eine Abnahme der FVC und der FEV₁ festgestellt. Diese Abnahme der Lungenfunktion bestand in vielen Fällen auch drei Monate nach Erleben der akuten Exazerbation noch fort, sodass anzunehmen ist, dass diese zumindest teilweise irreversibel ist. Zudem stellen akute Exazerbationen ein wichtiges prognostisches Kriterium dar. Es besteht somit ein hoher therapeutischer Bedarf nach Therapieoptionen, die dem Auftreten von akuten Exazerbationen entgegenwirken können. Bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit IPF und anderen chronischen PF-ILD³ konnte für die Therapie mit Nintedanib + BSC gegenüber BSC eine statistisch signifikante Reduktion akuter Exazerbationen gezeigt werden (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2019; Gemeinsamer Bundesausschuss, 2019; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020b; Gemeinsamer Bundesausschuss, 2021). Ähnliche Vorteile durch eine Therapie mit Nintedanib werden für Kinder und Jugendliche mit fibrosierender ILD erwartet.

Zusammenfassend kommt es trotz des patientenindividuellen Einsatzes der bislang versorgungsrelevanten Therapieansätze im Anwendungsgebiet zu einer hohen Krankheitslast und hoher Mortalität unter den betroffenen Kindern und Jugendlichen. Vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung und der nur sehr eingeschränkt verfügbaren Therapieoptionen, überwiegend im Off-Label-Gebrauch, ergibt sich hieraus der dringende Bedarf für wirksame und sichere Therapieoptionen zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit fibrosierender chILD.

Mit Nintedanib wurde nun ein gezielt antifibrotisch wirksames Arzneimittel im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen. Im Rahmen von klinischen Studien zu fibrosierenden Lungenerkrankungen unter Erwachsenen wurde gezeigt, dass der Einsatz von Nintedanib

³ 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) .

sowohl dem Verlust der FVC als auch dem Auftreten von akuten Exazerbationen entgegenwirkt und somit das Fortschreiten der Erkrankung verlangsamen kann (Richeldi et al., 2014; Distler et al., 2019b; Flaherty et al., 2019). Als erster im Anwendungsgebiet zugelassener Wirkstoff trägt Nintedanib daher maßgeblich dazu bei, den therapeutischen Bedarf bei der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit klinisch signifikanten progredient fibrosierenden ILD sowie SSc-ILD zu decken.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung beziehungsweise der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (zum Beispiel Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht beziehungsweise andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Nintedanib ist laut Fachinformation im vorliegenden Anwendungsgebiet für Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren zur Behandlung einer fibrosierenden ILD zugelassen (klinisch signifikante progredient fibrosierenden ILD und SSc-ILD). Die Evidenz zu den epidemiologischen Kenngrößen Prävalenz und Inzidenz ist für ILD bei Kindern und Jugendlichen begrenzt. Dies liegt zum einen darin begründet, dass eine ILD bei Kindern und Jugendlichen sehr selten auftritt. Darüber hinaus ist die Diagnose und Einstufung von chILD aufgrund der Heterogenität der Erkrankung äußerst komplex (siehe Abschnitt 3.2.1). Es existierte lange kein einheitliches Klassifizierungssystem und seit der ersten Klassifizierung hat sich die Definition von chILD stetig weiterentwickelt. Die Falldefinitionen in epidemiologischen Studien sind daher nicht einheitlich (Laenger et al., 2022; Torrent-Vernetta et al., 2022). Die Angaben in der Literatur zur Prävalenz und Inzidenz von chILD sind somit mit Unsicherheiten verbunden. Griese et al. (2018) nennen in einer Publikation zum chILD-EU-Register als potenzielle Gründe für diese Unsicherheiten: mögliche Fehldiagnosen, das Fehlen eines ICD-Codes, welcher krankenhausbasierte Schätzungen der Fälle ermöglicht, sowie das Fehlen eines gemeinsamen Registers (Griese et al., 2018). Für eine Angabe zur Prävalenz und Inzidenz, getrennt nach den beiden Teilanwendungsbieten, liegen aus den genannten Gründen keine belastbaren Daten vor, weshalb in den folgenden Abschnitten diese Angaben für das gesamte Anwendungsgebiet dargestellt werden.

Zur Identifikation relevanter Quellen zur Prävalenz und Inzidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde eine orientierende Literaturrecherche durchgeführt. Dabei wurde explizit nach Publikationen gesucht, die Angaben zur Prävalenz und Inzidenz für die relevante Zielpopulation der Kinder und Jugendlichen enthalten.

Prävalenz der interstitiellen Lungenerkrankung bei Kindern und Jugendlichen

Die Prävalenz der ILD bei Kindern und Jugendlichen ist wesentlich niedriger als bei Erwachsenen (Dinwiddie et al., 2002; Casamento et al., 2016; Saddi et al., 2017; Pedraza-Serrano et al., 2019; Torrent-Vernetta et al., 2022). Es wird eine Spannweite von 1,5 bis 46,5 Fällen pro 1 Million Kinder und Jugendliche berichtet (Saddi et al., 2017; Torrent-Vernetta et al., 2022). Insgesamt liegt nur begrenzte Evidenz aus epidemiologischen Studien zur ILD bei Kindern und Jugendlichen vor. Für den deutschen Versorgungskontext konnte eine Dissertation mit Angaben zur Prävalenz identifiziert werden.

Die Maßzahlen zur Prävalenz aus den unterschiedlichen Publikationen sind mit Unsicherheiten behaftet. Diese Unsicherheiten resultieren sowohl aus unterschiedlichen Methoden in der Datenerhebung als auch aus Unterschieden in der Klassifizierung der chILD. Die folgende Tabelle 3-1 gibt eine Übersicht der relevanten Publikationen mit Angaben zur Prävalenz bei Kindern und Jugendlichen.

Tabelle 3-1: Prävalenz der ILD bei Kindern und Jugendlichen

Publikation (Zeitraum^a)	Region Art der Datenerhebung Anzahl Kinder und Jugendliche mit ILD	Prävalenz
Deutsche Quellen		
(Haug, 2009) (2005-2006)	Deutschland Prospektive Datenerhebung (Survey über Plattform ESPED; pädiatrische Krankenhäuser) N=103	3,6 Fälle pro 1.000.000 Personen ^b (<17 Jahre)
Europäische Quellen		
(Torrent-Vernetta et al., 2022) (2018-2019)	Spanien Prospektive Datenerhebung (Survey; pädiatrische pneumologische Einrichtungen) N=330 (2018); N=381 (2019)	46,5 Fälle pro 1.000.000 Personen (<18 Jahre)
(Dinwiddie et al., 2002) (1995-1998)	Vereinigtes Königreich Großbritannien und Nordirland Querschnittsstudie (Survey; pädiatrische Einrichtungen) N=46	3,6 Fälle pro 1.000.000 Personen (≤16 Jahre)
Weitere Quellen		
(Casamento et al., 2016) (2009-2014)	Australien/Neuseeland Register (Australasian Registry Network of Orphan Lung Diseases; pneumologische Einrichtungen) N=21	3,8 Fälle pro 1.000.000 Personen (≤18 Jahre)
(Saddi et al., 2017) (2003-2013)	Australien/Neuseeland Retrospektive Datenerhebung (Krankenhausakten, Fragebogen; 12 pädiatrische Kliniken) N=115	1,5 Fälle pro 1.000.000 Personen (≤18 Jahre)
<p>a: Aufgrund von unterschiedlichen langen Erhebungszeiträumen und Berechnungsweisen in den identifizierten Publikationen sind die berichteten Prävalenzen nur bedingt vergleichbar. Weitere Informationen finden sich in den Beschreibungen der jeweiligen Studie.</p> <p>b: In der Publikation wird die Prävalenz für die Jahre 2005 und 2006 getrennt angegeben. Hier wird die durchschnittliche Prävalenz über beide Jahre dargestellt (eigene Berechnung auf Grundlage der Angaben in der Publikation).</p> <p>ESPED: Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland; ILD: Interstitielle Lungenerkrankung (Interstitial Lung Disease); N: Anzahl der Kinder und Jugendlichen mit ILD</p>		

Aus den identifizierten Quellen (Tabelle 3-1) ergibt sich für die Prävalenz der chILD eine breite Spanne von 1,5 bis 46,5 Fällen pro 1 Million Kinder und Jugendliche. Hervorzuheben ist dabei, dass mit der Publikation von Torrent-Vernetta et al. zur chILD-Spain Group im Jahr 2022 erstmals deutlich höhere Prävalenzen für chILD berichtet werden (Torrent-Vernetta et al.,

2022). Um die unterschiedlichen Prävalenzangaben einzuordnen, wird im Folgenden das methodische Vorgehen der einzelnen Studien zusammenfassend dargestellt.

Haug 2009

Ziel der Dissertation an der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München von Haug war es, die Inzidenz und Prävalenz von ILD im Kindes- und Säuglingsalter deutschlandweit zu erfassen. In Zusammenarbeit mit der zentralen Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen (ESPED) wurden über monatlich bzw. jährlich versandte Meldekarten an alle pädiatrischen Zentren in Deutschland, Inzidenz- und Prävalenzmeldungen von ILD für die Jahre 2005 und 2006 erfasst. Die Erfassung der Prävalenz wurde jeweils zu einem festgelegten Zeitpunkt in den beiden Jahren als Querschnittsuntersuchung durchgeführt.

Die Falldefinition für ILD lautete: neudiagnostizierte Patientinnen und Patienten; reife Neugeborene (vollendete 37. bis Ende 41. Schwangerschaftswoche) mit unklarem chronischem (>6 Wochen) Atemnotsyndrom und diagnostischen Lavage- bzw. Biopsiebefunden oder Nachweis krankheitsassoziiierter Genmutationen (ABCA3, Surfactant-Protein B und C [SP-B, SP-C]); alle Kinder <17 Jahren mit chronischer (>6 Wochen) ILD. Ausgeschlossen wurden ILD, die sekundär im Rahmen von Immundefekten, onkologischen, kollagen-vaskulären Erkrankungen oder chronischer Graft-versus-host-Reaktion der Lunge nach Stammzelltransplantation auftraten.

In die Berechnung der Prävalenz gingen 61 Fälle (2005) bzw. 42 Fälle (2006) ein. Bei 14.573.000 Kindern im Alter von 0 bis 17 Jahren im Jahr 2005, wird eine Prävalenz von 0,42 pro 100.000 Kinder in Deutschland angegeben. Entsprechend ergibt dies bei 14.253.000 Kindern im Jahr 2006 eine Prävalenz von 0,29 pro 100.000 Kinder. Im Durchschnitt lässt sich auf Basis dieser Daten eine Prävalenz von 3,6 Fällen pro 1 Million Kinder berechnen.

Bei der Einordnung der ermittelten Prävalenz ist insbesondere aufgrund der niedrigen Rücklaufquoten mit 49,4% (2005) und 44,9% (2006) von einer Unterschätzung der tatsächlichen Fallzahlen in Deutschland auszugehen.

Torrent-Vernetta et al. 2022

Bei der Studie von Torrent-Vernetta et al. (2022) handelt es sich um eine multizentrische prospektive Beobachtungsstudie zur Prävalenz und Inzidenz von ILD bei Kindern und Jugendlichen im Alter von <18 Jahren. An der Studie beteiligten sich 51 von 58 pädiatrischen pneumologischen Abteilungen in Spanien, die ca. 92% der pädiatrischen Population in Spanien abdecken (Torrent-Vernetta et al., 2022). Zur Erfassung neuer Fälle wurden vom 01.01.2018 bis zum 31.12.2019 monatliche E-Mail-Umfragen durchgeführt. Darüber hinaus wurden zwei Querschnittsstudien im Oktober 2018 und Oktober 2019 durchgeführt, bei denen die teilnehmenden Krankenhäuser alle prävalenten Fälle meldeten.

Die Falldefinition von chILD erfolgte gemäß den Kriterien des chILD-Syndroms nach Fan et al. (2004) (Fan et al., 2004). Dazu mussten drei der folgenden Bedingungen vorliegen: (1) respiratorische Symptome (Husten, schnelle und/oder schwierige Atmung, Belastungsintoleranz); (2) respiratorische Zeichen (Tachypnoe, Atemgeräusche, Retraktionen,

Gedeihstörung, Atemstillstand); (3) Hypoxämie; (4) diffuse Anomalien auf einem Röntgenbild des Thorax oder einer CT. Die endgültige Diagnose wurde auf der Grundlage klinischer HRCT-Scan-Anomalien und in einigen Fällen auch auf der Grundlage einer Lungenbiopsie oder genetischen Untersuchungen gestellt.

Für das Jahr 2018 wurden in der Querschnittsstudie 330 prävalente Fälle identifiziert, im Jahr 2019 insgesamt 381 prävalente Fälle. Als Bezugspopulation wurde die Anzahl der Kinder und Jugendlichen herangezogen, die in den Regionen lebten, die von einem der teilnehmenden Krankenhäuser versorgt werden. Auf dieser Basis berechneten die Autorinnen und Autoren eine durchschnittliche Prävalenz von 46,53 Fällen pro 1 Million Kinder.

Damit liegt die von Torrent-Vernetta et al. (2022) ermittelte Prävalenz deutlich über den bis zu diesem Zeitpunkt angenommenen Werten zur Häufigkeit der ILD bei Kindern und Jugendlichen. Die Autorinnen und Autoren weisen in der Diskussion dieser Ergebnisse zum einen auf verbesserte Diagnosemöglichkeiten und ein in den letzten Jahren gestiegenes Bewusstsein für chILD hin, was nun zu einer vermehrten Erfassung von Fällen im Vergleich zu vorangegangenen Studien geführt haben könnte. Zum anderen könnte auch das prospektive Studiendesign und die monatlichen Umfragen die Aufmerksamkeit für chILD bei den an der Studie beteiligten Ärztinnen und Ärzten gesteigert haben. Zudem wurden die Diagnosen der unterschiedlichen Zentren nicht von unabhängigen Experten bestätigt, wodurch eine Überschätzung der hier berichteten Fallzahlen nicht auszuschließen ist. Auch ethnografische Unterschiede konnten nicht ausgeschlossen werden (Torrent-Vernetta et al., 2022).

Dinwiddie et al. 2002

Dinwiddie et al. (2002) führten im Vereinigten Königreich Großbritannien und Irland über einen Zeitraum von drei Jahren eine nationale Erhebung durch, um u. a. die Prävalenz, die Altersverteilung und die Histopathologie der idiopathischen ILD bei Kindern ≤ 16 Jahren zu untersuchen (Dinwiddie et al., 2002). Zur Datenerhebung wurden von 1995 bis 1998 Fragebögen in 4- bis 6-monatigen Abständen an alle Kinderärztinnen und Kinderärzte verschickt, von denen bekannt war, dass ein Interesse an pädiatrischer Pneumologie besteht.

Die Fachärztinnen und Fachärzte wurden gebeten, aktive Fälle mit idiopathischer ILD zu melden. Ein Kriterium für den Einschluss in die Studie war, dass sich alle Patientinnen und Patienten einer Lungenbiopsie unterzogen haben mussten. Fälle mit positiven Ergebnissen, die auf eine andere Ätiologie hindeuten, wurden nicht in die Studie aufgenommen.

Insgesamt wurden 46 Fälle mit idiopathischer ILD von 93% der Fachärztinnen und Fachärzte gemeldet. In Relation zur Gesamtbevölkerung im Kindesalter in Großbritannien und Irland während des Erhebungszeitraums von drei Jahren lag die geschätzte Prävalenz der idiopathischen ILD damit bei 3,6 Fällen pro 1 Million Kinder (Dinwiddie et al., 2002).

Die Autorinnen und Autoren gehen aufgrund der Antwortrate von 93% von einer leichten Unterschätzung der Häufigkeit aus (Dinwiddie et al., 2002)

Casamento et al. 2016

Casamento et al. (2016) entwickelten auf Basis eines bereits bestehenden Registers für seltene Lungenerkrankung ein webbasiertes Register, das Australasian Registry Network of Orphan Lung Diseases (ARNOLD) (Casamento et al., 2016). Mitglieder der Thoracic Society of Australia and New Zealand wurden zwischen Juli 2009 und Juni 2014 regelmäßig per E-Mail um Informationen über Patientinnen und Patienten gebeten, die mit einer von 30 seltenen Lungenerkrankungen, darunter auch chILD, behandelt wurden.

Insgesamt wurden 21 Fälle mit chILD gemeldet. Die Prävalenz wurde auf Basis der gesamten Population der 0 bis 18-Jährigen berechnet und entsprach 3,8 Fällen pro 1 Million Kinder über den Erhebungszeitraum von 5 Jahren (Casamento et al., 2016).

Die Autorinnen und Autoren weisen auf die niedrige Antwortrate von 32,4% der angeschriebenen Ärztinnen und Ärzte hin und gehen daher von einer Unterschätzung der berechneten Prävalenz aus (Casamento et al., 2016).

Saddi et al. 2017

Saddi et al. (2017) führten eine retrospektive Studie zur Prävalenz, zu demografischen und klinischen Merkmalen sowie zur Prognose von chILD in Australien und Neuseeland durch (Saddi et al., 2017). Im Zeitraum von Januar 2003 bis Dezember 2013 fand dazu eine Befragung aller pädiatrischen Krankenhäuser in Australien und Neuseeland statt. Um Kinder und Jugendliche mit ILD zu identifizieren, wurden die Datenbanken dieser Krankenhäuser durchsucht und auf die Erinnerung von Ärztinnen und Ärzten zurückgegriffen.

Kinder und Jugendliche (0-18 Jahre) wurden in die Studie aufgenommen, wenn diese immunkompetent waren und entweder eine bestätigte Diagnose von ILD oder der Verdacht auf ILD vorlag. Die Definition erfolgte nach den Kriterien der europäischen Taskforce für chILD von 2004 (Vorhandensein von anhaltenden respiratorischen Symptomen und/oder diffuse Infiltrate im CT-Scan oder abnorme Lungenfunktionstests mit Anzeichen für eine restriktive Ventilationsstörung und das Fortbestehen dieser Befunde für mehr als 3 Monate).

Insgesamt beteiligten sich neun von zwölf angeschriebenen Zentren und identifizierten 115 Fälle mit chILD. Die gesamte Population der 0- bis 18-Jährigen im Jahr 2008 wurde zur Berechnung der Prävalenz herangezogen. Die Autorinnen und Autoren berichten eine Prävalenz von chILD in Australien und Neuseeland über den Erhebungszeitraum von 11 Jahren von 1,5 Fällen pro 1 Million Kinder (Saddi et al., 2017).

In der Diskussion der Ergebnisse betonen die Autorinnen und Autoren die Limitationen des retrospektiven Designs sowie dass die Mehrzahl der Fälle durch die Erinnerung der Ärztinnen und Ärzte identifiziert wurde und eine Unterschätzung der Prävalenz somit wahrscheinlich ist (Saddi et al., 2017). Des Weiteren sind die Ergebnisse zur Prävalenz durch den langen Erhebungszeitraum nur bedingt vergleichbar mit den Prävalenzen, die in den anderen Publikationen berichtet werden. Aufgrund der methodischen Mängel sowie der eingeschränkten Vergleichbarkeit mit den weiteren, im Rahmen der Literatursuche

identifizierten Studien wird die Publikation von Saddi et al. (2017) nicht zur Herleitung der Patientenzahlen herangezogen.

Inzidenz der interstitiellen Lungenerkrankung bei Kindern und Jugendlichen

Die Inzidenz der ILD bei Kindern und Jugendlichen ist wesentlich niedriger als bei Erwachsenen. Es wird eine Spannweite von 1,3 bis 162,3 Fälle pro 1 Million Kinder und Jugendliche berichtet (Kornum et al., 2008; Griese et al., 2009). Insgesamt liegt nur begrenzte Evidenz aus epidemiologischen Studien zur ILD bei Kindern und Jugendlichen vor. Für den deutschen Versorgungskontext wurde eine Studie von Griese et al. (2009) identifiziert (Griese et al., 2009). In der Dissertation von Haug werden ebenso Inzidenzen für den deutschen Versorgungskontext angegeben. Da Haug und Griese et al. (2009) dieselbe Datengrundlage der ESPED über die Jahre 2005 und 2006 nutzen, wird im Folgenden ausschließlich die von Griese et al. (2009) publizierte Inzidenz herangezogen. Die Maßzahlen zur Inzidenz aus den unterschiedlichen Publikationen sind mit Unsicherheiten behaftet. Diese Unsicherheiten resultieren sowohl aus unterschiedlichen Methoden in der Datenerhebung als auch aus Unterschieden in der Klassifizierung der chILD. Die folgende Tabelle 3-2 gibt eine Übersicht der relevanten Publikationen mit Angaben zur Inzidenz bei Kindern und Jugendlichen.

Tabelle 3-2: Inzidenz der ILD bei Kindern und Jugendlichen

Publikation (Zeitraum^a)	Region Art der Datenerhebung Anzahl Kinder und Jugendliche mit ILD	Inzidenz
Deutsche Quellen		
(Griese et al., 2009) (2005-2006)	Deutschland Prospektive Datenerhebung (Survey über Plattform ESPED; pädiatrische Krankenhäuser) N=38	1,3 Fälle pro 1.000.000 Personen (≤16 Jahre) pro Jahr
Europäische Quellen		
(Torrent-Vernetta et al., 2022) (2018-2019)	Spanien Prospektive Datenerhebung (Survey; pädiatrische pneumologische Einrichtungen) N=330 (2018); N=381 (2019)	8,2 Fälle pro 1.000.000 Personen (≤17 Jahre) pro Jahr
(Lavery et al., 2008) ^a (2005-2007)	Vereinigtes Königreich Großbritannien und Nordirland Register (BPOLD) N=15	14 Fälle pro 1.000.000 Personen ^b (≤15 Jahre) pro Jahr
(Kornum et al., 2008) (1995-2005)	Dänemark Nationales Patientenregister (ILD- Diagnose im Krankenhaus) N=815 ^c	162 Fälle pro 1.000.000 Personen ^b (≤15 Jahre) pro Jahr ^c
<p>a: Aufgrund von unterschiedlichen langen Erhebungszeiträumen und Berechnungsweisen in den identifizierten Publikationen sind die berichteten Inzidenzen nur bedingt vergleichbar. Weitere Informationen finden sich in den Beschreibungen der jeweiligen Studie.</p> <p>b: In der Publikation wird die Inzidenz pro 100.000 Personen angegeben. Zur besseren Vergleichbarkeit wurden die Angaben auf Fälle pro 1.000.000 hochgerechnet.</p> <p>c: In einem späteren Erratum weisen die Autorinnen und Autoren darauf hin, dass bei der Berechnung der Inzidenz ein schwerer systematischer Fehler gemacht wurde, ohne die Berechnung zu korrigieren.</p> <p>c: Für den Zeitraum 2001-2005</p> <p>BPOLD: British Pediatric Orphan Lung Disease; ILD: Interstitielle Lungenerkrankung (Interstitial Lung Disease); ESPED: Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland; N: Anzahl der Kinder und Jugendlichen mit ILD</p>		

Aus den identifizierten Quellen (Tabelle 3-2) ergibt sich für die Inzidenz der chILD eine breite Spanne von 1,3 bis 162 Fällen pro 1 Million Kinder und Jugendliche. Hervorzuheben ist dabei, dass die Publikation von Griese et al. die einzige Studie zu epidemiologischen Maßzahlen für den deutschen Versorgungskontext ist (Griese et al., 2009). Um eine Einordnung der unterschiedlichen Angaben zur Inzidenz zu ermöglichen, wird im Folgenden das methodische Vorgehen der einzelnen Studien zusammenfassend dargestellt.

Griese et al. 2009

Griese et al. führten von Januar 2005 bis Dezember 2006 eine systematische Erhebung zur Inzidenz, Klassifikation und zum Therapiemanagement der pädiatrischen DPLD mit Hilfe der ESPED durch (Griese et al., 2009). Im Rahmen der Datenerhebung wurden monatlich Postkarten oder E-Mails an alle pädiatrischen Krankenhäuser verschickt und abgefragt, ob eine DPLD diagnostiziert wurde.

Die Falldefinition umfasste alle Fälle von neu diagnostizierten Patienten mit DPLD. Diese wurden definiert als (i) Neugeborene (>36 Schwangerschaftswochen) mit chronischer (länger als 6 Wochen) Atemnot und krankheitsverdächtigen Befunden in der bronchoalveolären Lavage, Lungenbiopsie oder Identifizierung von krankheitsverursachenden Mutationen in den Genen für den ABCA3-Transporter, SP-B, SP-C und (ii) alle Kinder unter 17 Jahren mit chronischer (länger als 6 Wochen) diffuser parenchymaler Lungenerkrankung.

Insgesamt wurden 38 Fälle als DPLD verifiziert und in die Studienpopulation aufgenommen. Die Inzidenz der pädiatrischen DPLD in Deutschland wurde mit 1,32 Fällen pro 1 Million Kinder und Jugendliche pro Jahr berechnet (Griese et al., 2009).

Griese et al. (2009) weisen in der Diskussion der Ergebnisse darauf hin, dass die ermittelte Inzidenz wahrscheinlich das Minimum der tatsächlichen Inzidenz darstellt. Es sei davon auszugehen, dass nicht alle Fälle diagnostiziert und/oder berichtet wurden.

Torrent-Vernetta et al. 2022

Die Studie von Torrent-Vernetta et al. (2022), deren Methodik im Abschnitt zur Prävalenz genauer beschrieben ist, untersuchte auch die Inzidenz der ILD bei Kindern und Jugendlichen in Spanien. Zur Erfassung der Inzidenz wurden vom 01.01.2018 bis zum 31.12.2019 monatliche E-Mail-Umfragen durchgeführt.

Für die Jahre 2018 und 2019 wurden 64 bzw. 61 neue Fälle gemeldet. Auf dieser Basis berechneten die Autorinnen und Autoren eine durchschnittliche Inzidenz von 8,18 Fällen pro 1 Million Kinder und Jugendliche pro Jahr (Torrent-Vernetta et al., 2022).

In der Studie von Torrent-Vernetta et al. (2022) wurden somit deutlich mehr chILD-Fälle erfasst als beispielweise in der Studie von Griese et al. (2009) für den deutschen Versorgungskontext. Aufgrund des Studiendesigns und Fortschritten in der Diagnose gehen Torrent-Vernetta et al. grundsätzlich von einer vollständigeren Erfassung von ILD-Fällen im Vergleich zu früheren Studien aus, aber auch eine Überschätzung der Fallzahlen kann nicht ausgeschlossen werden (siehe dazu auch die Beschreibung der Studie im Abschnitt zur Prävalenz).

Laverty et al., 2008

Laverty et al. (2008) entwickelten ein krankheitsübergreifendes, webbasiertes Register für Kinder mit seltenen Lungenkrankheiten im Vereinigten Königreich Großbritannien und Nordirland; das elektronische Register British Pediatric Orphan Lung Disease (BPOLD) (Laverty et al., 2008).

Das Register wurde eingerichtet, um eine webbasierte Methode zur Erfassung monatlicher Daten zur Inzidenz zu neun seltenen pädiatrischen Atemwegserkrankungen, darunter auch ILD, zu ermöglichen. Berichtende Klinikerinnen und Kliniker wurden aus den Mitgliedern der Britischen Gesellschaft für pädiatrische Atemwegserkrankungen (BPRS) rekrutiert.

Für den Zeitraum von August 2006 bis Juli 2007 wurden 15 ILD-Fälle dem Register gemeldet und eine Inzidenz von 1,4 Fällen pro 100.000 Kinder und Jugendliche pro Jahr berichtet (Lavery et al., 2008).

In einem späteren Erratum weisen die Autorinnen und Autoren darauf hin, dass bei der Berechnung der Inzidenz ein schwerer systematischer Fehler gemacht wurde (Lavery et al., 2008). Eine Korrektur der Berechnung wurde nicht publiziert. Die von Lavery et al. (2008) berechnete Inzidenz wird im Folgenden daher nicht weiter berücksichtigt.

Kornum et al., 2008

Kornum et al. führten zwischen Januar 1995 und Dezember 2005 eine bevölkerungsbezogene Studie zur Inzidenz der ILD in Dänemark auf Datenbasis des dänischen Patientenregisters durch (Kornum et al., 2008).

Das dänische nationale Patientenregister enthält unter anderem Informationen zum Datum der Aufnahme und Entlassung aus dem Krankenhaus sowie Entlassungsdiagnosen, die gemäß der Internationalen Klassifikation der Krankheiten (ICD), 8. Revision bis Ende 1993 und danach gemäß der 10. Revision kodiert wurden. Ausgewählte ICD-Diagnosen wurden einer ILD zugeordnet. Patientinnen und Patienten mit einer erstmaligen Krankenhausentlassung oder einer ambulanten Krankenhausbehandlung mit einer Haupt- oder Nebendiagnose, die einer ILD zugeordnet wurde, wurden als Fall definiert. Die Bezugsbevölkerung stellte die dänische Gesamtbevölkerung, bzw. bei Berechnungen der Inzidenz nach Geschlecht oder Altersstrata, die entsprechende Bezugspopulation, dar.

Die Analysen zur Inzidenz wurden für den Zeitraum von 1995-2000 und 2001-2005 separat durchgeführt. Für das Altersstratum 0 bis 14 Jahre erfassten Kornum et al. im Zeitraum von 1995-2000 insgesamt 609 Fälle mit ILD und berechneten eine Inzidenz von 10,76 pro 100.000 Kinder oder Jugendliche über den Sechsjahreszeitraum. Für den Zeitraum von 2001-2005 wurden 815 Fälle und damit eine Inzidenz von 16,23 pro 100.000 Kinder oder Jugendliche über den Fünfjahreszeitraum ermittelt (Kornum et al., 2008).

Die Autorinnen und Autoren führen als Gründe für die deutlich höheren Inzidenzen im Vergleich zu anderen Studien eine vollständigere Erfassung der ILD-Fälle auf. Sie nennen aber auch die unterschiedliche Methodik sowie Klassifizierung der ILD als eine mögliche Ursache, beispielsweise entspricht die Falldefinition über die ICD-Kodierung nicht der Klassifikation, die im Jahr 2002 von ATS und European Respiratory Society (ERS) entwickelt wurde (Kornum et al., 2008). Die Identifikation von ILD-Fällen über die ICD-10-Kodierung ist mit großen Unsicherheiten verbunden, insbesondere da auch Fälle aus dem ambulanten Bereich und Nebendiagnosen einbezogen wurden. Dies könnte zu einer deutlichen Überschätzung der Fallzahlen führen. Des Weiteren wurden ausschließlich Fälle innerhalb der Altersgruppe der

0- bis 14-Jährigen erfasst. Somit ist nicht von einer Vergleichbarkeit mit ermittelten Inzidenzen bezogen auf die Altersgruppen der unter 17-Jährigen bzw. unter 18-Jährigen wie bei Griese et al. (2009) und Torrent-Vernetta et al. (2022) auszugehen. Aus diesen Gründen wird die Studie von Kornum et al. (2008) im Folgenden nicht weiter berücksichtigt.

Anteil der Kinder und Jugendlichen mit fibrosierenden ILD

Nintedanib ist laut Fachinformation zur Behandlung einer fibrosierenden ILD bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren zugelassen. Die Studienlage zu fibrosierenden ILD bei Kindern und Jugendlichen ist limitiert. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung sind Nathan et al. (2019) der Ansicht, dass sich die Prävalenz oder Inzidenz einer pulmonalen Fibrose bei chILD nicht ermitteln lasse (Nathan et al., 2019). In einer Untersuchung von Deutsch et al. (2007) zur histopathologischen Klassifizierung von chILD wurde beispielsweise in einer Population von 99 Patientinnen und Patienten mit chILD nur ein Fall mit pulmonaler Fibrose beobachtet (Deutsch et al., 2007). Wie in Abschnitt 3.2.1 beschrieben, wurden in einer Publikation von DeBoer et al. (2024) neu entwickelte Kriterien zur Diagnosestellung einer Fibrosierung bei Kindern mit chILD vorgestellt (DeBoer et al., 2024). Aufgrund der Aktualität dieser Publikation kamen diese Kriterien in der Vergangenheit jedoch nicht zur Anwendung und die Diagnose einer Fibrosierung erfolgte uneinheitlich.

Zur Identifikation relevanter Quellen zum Anteil der Kinder und Jugendlichen, die eine fibrosierende ILD entwickeln, wurde eine orientierende Literaturrecherche durchgeführt. Die folgende Tabelle 3-3 gibt eine Übersicht der relevanten Publikationen mit Informationen zum Anteil an Fibrosierungen bei Kindern und Jugendlichen mit ILD.

Tabelle 3-3: Anteil der Kinder und Jugendliche mit fibrosierender ILD

Publikation (Zeitraum)	Region Methodik Anzahl Kinder und Jugendliche mit ILD	Anteil Kinder und Jugendliche mit Fibrosierung
Europäische Quellen		
(Rice et al., 2013) (1991-2011)	Großbritannien Histologische Lungenproben (Royal Brompton Hospital) N=211	4,7% (10 bestätigte Fälle)
(Nathan et al., 2019)	Frankreich Biopsie oder Autopsie (Armand Trousseau Hospital) N=119	4,2% (5 bestätigte Fälle)
(Bhalla et al., 2021) (2010-2020)	Indien HRCT (Pediatric Chest Clinic, All India Institute of Medical Sciences) N=124	15,3% (19 bestätigte Fälle)
HRCT: Hochauflösende Computertomografie (High Resolution Computed Tomography); ILD: Interstitielle Lungenerkrankung (Interstitial Lung Disease); N: Anzahl der Kinder und Jugendlichen mit ILD		

Rice et al., 2013

In der Studie von Rice et al. (2013) wurden Lungenbiopsien von 211 Kindern und Jugendlichen mit verschiedenen Formen von ILD untersucht (Rice et al., 2013). Ziel der Studie waren die Bewertung der Validität des Klassifizierungsschemas für Kinder unter 2 Jahren der chILD Research Cooperative sowie die Bestimmung des Spektrums von chILD über das gesamte Alterspektrum der Kinder und Jugendlichen hinweg (Deutsch et al., 2007; Rice et al., 2013).

Histologische Lungenproben von Kindern und Jugendlichen mit Verdacht auf diffuse Lungenerkrankung im Alter von 0 bis 18 Jahren, die im Royal Brompton Hospital zwischen Januar 1991 und Dezember 2011 gemeldet wurden, wurden im diagnostischen Archiv identifiziert. Insgesamt wurden 211 Fälle unabhängig voneinander von zwei Thoraxpathologen überprüft und nach den vorliegenden histologischen Mustern klassifiziert.

Ein Muster für eine pulmonale Fibrose wurde bei 2 der 93 Patientinnen und Patienten im Alter von unter 2 Jahren und bei 8 der 118 Patientinnen und Patienten im Alter von 2 bis 18 Jahren gefunden. Insgesamt wiesen 10 der 211 (4,7%) Kinder und Jugendlichen eine NSIP auf (Rice et al., 2013).

Eine Übertragung der Anteilswerte für eine fibrosierende ILD aus der Studie von Rice et al. (2013) auf die Gesamtheit aller Kinder und Jugendlichen mit ILD ist mit Unsicherheiten behaftet. Die Quantifizierung des Anteils an Fibrosierungen war nicht Gegenstand der Fragestellung der Studie. Darüber hinaus wurden in die Studie nur Kinder und Jugendliche eingeschlossen, von denen eine histologische Lungenprobe vorlag, wodurch eine systematische Verzerrung bei der Selektion der Fälle nicht auszuschließen ist.

Nathan et al., 2019

In der Studie Nathan et al. (2019) wurden Lungengewebeproben von Kindern und Jugendlichen mit ILD und Verdacht auf Fibrosierung untersucht, um das Verständnis der Pathophysiologie der pulmonalen Fibrose bei Kindern zusammenzufassen und geeignete Diagnosekriterien zu bestimmen (Nathan et al., 2019).

Als Referenzzentrum für seltene Lungenkrankheiten wurden am Armand Trousseau-Krankenhaus die Fälle von chILD überprüft, bei denen eine Lungenprobe durch Biopsie oder Autopsie entnommen wurde.

Von insgesamt 119 Kindern und Jugendlichen mit ILD wurde bei 44 eine Biopsie oder Autopsie entnommen. 5 Patientinnen und Patienten erfüllten die Kriterien einer pulmonalen Fibrose (d. h. Fibroblasten-Rekrutierung mit extrazellulärer Matrix [ECM]-Ablagerung). Somit lag der Anteil der Kinder und Jugendlichen mit einer pulmonalen Fibrose in der vorliegenden Studie bei 4,2% (Nathan et al., 2019).

Eine Übertragung der Anteilswerte für eine fibrosierende ILD aus der Studie von Nathan et al. (2019) auf die Gesamtheit aller Kinder und Jugendlichen mit ILD ist mit Unsicherheiten behaftet. In der Auswertung der Studie waren nur Kinder und Jugendliche eingeschlossen, bei

denen eine Lungenprobe durch Biopsie oder Autopsie entnommen wurde, wodurch eine systematische Verzerrung bei der Selektion der Fälle nicht auszuschließen ist.

Bhalla et al., 2022

In der Studie von Bhalla et al. (2022) wurden HRCT-Aufnahmen von Kindern und Jugendlichen mit diffuser Lungenerkrankung untersucht. Ziel der Studie war es, die verschiedenen Entitäten, die zu einer pulmonalen Fibrose führen, zu evaluieren und die entsprechenden Muster in der Bildgebung genauer zu beschreiben (Bhalla et al., 2021).

Die retrospektive Studie wurde an einer pädiatrischen Klinik für Thoraxerkrankungen in Indien durchgeführt. Dabei wurden Patientenakten aus dem Zeitraum von Januar 2010 bis Juli 2020 durchsucht, um Kinder und Jugendliche mit der Diagnose einer diffusen Lungenerkrankung zu identifizieren. Patientinnen und Patienten wurden eingeschlossen, wenn sie Erkrankungen mit Anzeichen eines gestörten Gasaustausches wie Tachypnoe, Hypoxämie, Husten und/oder diffuse Infiltrate in der Bildgebung der Thorax hatten. Patientinnen und Patienten, die am Kartagener-Syndrom oder einem angeborenen Herzfehler litten, wurden ausgeschlossen. Zudem wurden radiologische Aufzeichnungen des Bildarchivierungs- und Kommunikationssystems durchsucht und alle Patientinnen und Patienten eingeschlossen, für die eine geeignete HRCT-Aufnahme vorlag. 124 Kinder in der Altersgruppe von 0 bis 18 Jahren mit der Diagnose einer diffusen Lungenerkrankung wurden rekrutiert.

Insgesamt wurde bei 19 der 124 (15,3%) Kindern und Jugendlichen eine pulmonale Fibrose auf dem HRCT klassifiziert (Bhalla et al., 2021).

Die Autorinnen und Autoren weisen in der Diskussion der Ergebnisse auf eine mögliche Überschätzung des Anteils an Patientinnen und Patienten mit pulmonaler Fibrose aufgrund eines potenziellen Referral Bias hin. Die Studienpopulation könnte dahingehend verzerrt sein, dass in der spezialisierten Klinik im Vergleich zur Gesamtpopulation mehr Patientinnen und Patienten in einem späteren oder schwerwiegenderem Stadium ihrer Erkrankung sowie ältere Kinder und Jugendliche versorgt werden (Bhalla et al., 2021).

Geschlechtsspezifische Besonderheiten der chILD

Hinsichtlich der geschlechtsspezifischen Besonderheiten gibt es Hinweise darauf, dass es etwas mehr männliche ILD-Patienten gibt. In der Publikation von Saddi et al. (2017) (Saddi et al., 2017) liegt der Anteil der Patientinnen bei 43% (45/104), bei Dinwiddie et al. (2022) bei 37% (17/46) (Dinwiddie et al., 2002). Clement et al. (2004) und die ERS Task Force on chronic ILD in immunocompetent children berichten in ihrer Publikation einen Anteil an Patientinnen von 42% (77/185) (Clement & committee, 2004). In einer Publikation auf Basis des chILD-EU-Registers von Griese et al. (2018) lag der Anteil der Patientinnen bei 47% (Griese et al., 2018). In einer weiteren Publikation von Griese et al. (2009), mit ausschließlich Daten aus dem deutschen Versorgungskontext, wird ein Verhältnis von Patientinnen zu Patienten von 1,1 berichtet (Griese et al., 2009).

Altersspezifische Besonderheiten der ILD

Initiale Symptome zeigen sich bei dem überwiegenden Teil der Kinder und Jugendlichen mit ILD bereits in den ersten beiden Lebensjahren. In einer Studie von Griese et al. (2009) zur Inzidenz der pädiatrischen DPLD in Deutschland manifestierte sich beispielsweise bei 37% der Fälle die Krankheit innerhalb des ersten Lebensjahres (Griese et al., 2009). In der Studie von Torrent-Vernetta et al. (2022) hatten ca. 61% der eingeschlossenen Kinder und Jugendlichen bis zum zweiten Lebensjahr initiale Symptome (Torrent-Vernetta et al., 2022). Sie wurden häufig mit Entitäten diagnostiziert, die mit dieser jungen Patientengruppe in Verbindung gebracht werden (siehe Abschnitt 3.2.1 Klassifikation). Der Krankheitsverlauf kann stark variieren. Während es bei einigen Kindern zu einer Verbesserung der Symptomatik kommt, ohne offensichtliche Auswirkungen auf die Mortalität, weisen andere chILD-Erkrankungen hohe Mortalitätsraten auf (Deterding et al., 2019).

Zur Herleitung des Anteils der 6- bis 17-jährigen Kinder und Jugendlichen mit einer ILD an der gesamten pädiatrischen ILD-Population wurden im Rahmen der orientierenden Literatursuche zwei Quellen identifiziert.

Tabelle 3-4: Anteil der Kinder und Jugendlichen mit ILD im Alter von 6 bis 17 Jahren

Publikation (Zeitraum)	Region Methodik Anzahl Kinder und Jugendliche mit ILD	Anteil Kinder und Jugendliche mit ILD von 6 bis 17 Jahre
Europäische Quellen		
(Clement & committee, 2004) (1997-2002)	Europa Retrospektive Analyse von Patientenakten (pädiatrische Lungenabteilungen) N=185	47%
(Griese et al., 2018) (2014-2016)	Europa Webbasierte internationale chILD Management Plattform (chILD- EU) N=346	44%
chILD: Interstitielle Lungenerkrankung im Kindesalter (Children's Interstitial Lung Disease); ILD: Interstitielle Lungenerkrankung (Interstitial Lung Disease); N: Anzahl der Kinder und Jugendlichen mit ILD		

Clement et al., 2004

In der Studie von Clement et al. (2004) wurde im Rahmen einer Task Force der ERS Patientenakten von immunkompetenten Kindern und Jugendlichen mit ILD aus europäischen pädiatrischen Lungenabteilungen gesammelt und analysiert. Ziel der Studie war es, Informationen zu Diagnose- und Therapiemethoden der Erkrankung zu gewinnen und Empfehlungen abzuleiten sowie das Verständnis zur Pathophysiologie von chILD zu erweitern. 185 Fälle, die zwischen 1997 und 2002 aktiv in den europäischen Zentren behandelt wurden, konnten identifiziert werden (Clement & committee, 2004).

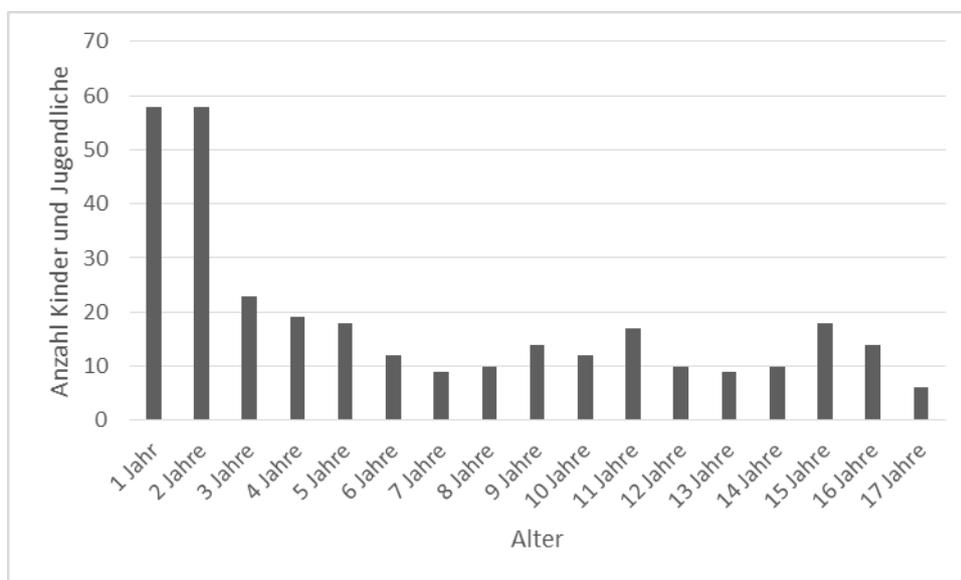
Die Autorinnen und Autoren stellen die Altersverteilung der identifizierten Patientinnen und Patienten in ihrer Studie graphisch dar. Die 6- bis 17-jährigen Kinder und Jugendlichen mit ILD stellen ca. 47% der gesamten Studienpopulation dar.

Griese et al., 2018

In der Studie von Griese et al. (2018) beschreiben die Autorinnen und Autoren die Entwicklung und Implementierung einer webbasierten internationalen chILD Management Plattform (chILD-EU). Europaweit konnten Zentren Kinder und Jugendliche mit ILD registrieren und bei Unsicherheit in Bezug auf die Diagnose oder die Klassifikation ein Peer Review eines Online-Teams beantragen.

Zwischen Januar 2014 und November 2016 wurden aus 16 verschiedenen europäischen Ländern insgesamt 575 Patientinnen und Patienten im Alter von 0 bis 27 Jahren registriert. 42,3% der Kinder und Jugendlichen mit ILD kamen aus deutschen Zentren und stellen den größten Anteil der Fälle dar. Für 385 Fälle wurde ein Review beantragt. Bei 346 Patientinnen und Patienten lagen die erforderlichen Informationen vor und das Review konnte erfolgreich durchgeführt werden, 317 dieser Fälle waren zwischen 0 und 17 Jahren alt.

Die Altersverteilung der 317 Fälle <18 Jahre im chILD-EU-Register ist in Abbildung 3-5 dargestellt. Die 6- bis 17-jährigen Patientinnen und Patienten stellen ca. 44% der 0- bis 17-Jährigen im Register dar, die ein Review durchlaufen haben (Griese et al., 2018).



Quelle: In Anlehnung an (Griese et al., 2018)

Abbildung 3-5: Altersverteilung der Kinder und Jugendlichen von 0 bis 17 Jahre im chILD-EU-Register (Januar 2014 bis November 2016).

chILD-EU: International management platform for children's interstitial lung disease

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Ergeben sich aus der Bestimmung der Fragestellung für die Nutzenbewertung mehrere Patientengruppen, so geben Sie die Anzahl der Patienten in der GKV je Patientengruppe an. Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel gegebenenfalls an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Nintedanib Gesamtes Anwendungsgebiet: Fibrosierende ILD bei Kindern und Jugendlichen	1-49	1-43
Nintedanib Teilanwendungsgebiet A1: Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit klinisch signifikanten progredient fibrosierenden ILD	1-40	1-35
Nintedanib Teilanwendungsgebiet A2: Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit SSc-ILD	0-9	0-8
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, ILD: Interstitielle Lungenerkrankung (Interstitial Lung Disease); SSc-ILD: Interstitielle Lungenerkrankung bei systemischer Sklerose (Systemic Sclerosis-associated Interstitial Lung Disease)		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind hier darzustellen und zu begründen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Ergänzend sollten die Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dargestellt und diese als Quelle hinzugefügt werden. Machen Sie auch Angaben zu Unsicherheiten und berücksichtigen Sie diese, wenn möglich, durch

Angabe einer Spanne. Ordnen Sie Ihre Angaben, wenn möglich, zu den Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet ein.

Anzahl der Patienten in der Zielpopulation und in der GKV Zielpopulation

Zur Abschätzung der erwarteten Patientenzahlen im Anwendungsgebiet fibrosierende chILD wurden die oben berichteten Daten herangezogen. Die Berechnung der Zielpopulation erfolgt anhand nicht gerundeter Werte, die aus diesen Studien extrahiert und in Abschnitt 3.2.3 beschriebenen Daten, in fünf Teilschritten:

- (1) Kinder und Jugendliche mit ILD
- (2) Kinder und Jugendlichen mit fibrosierender ILD
- (3) Kinder und Jugendliche mit fibrosierender ILD im Alter von 6 bis 17 Jahre
- (4) Kinder und Jugendliche mit fibrosierender ILD im Alter von 6 bis 17 Jahre in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV)
- (5) Aufteilung nach Teilanwendungsgebieten

Für die Anzahl der Kinder und Jugendlichen mit fibrosierender ILD im Alter von 6 bis 17 Jahren wird aufgrund von Unsicherheiten der Datengrundlage eine Spanne gebildet.

Tabelle 3-6: Übersicht zur Herleitung der Anzahl der Kinder und Jugendlichen im vorliegenden Anwendungsgebiet

Herleitungsschritt	Anzahl (Spanne)	Referenz; Seitenzahl (S.)
1. Schritt: Kinder und Jugendliche mit ILD in Deutschland	52-668	(Haug, 2009); S. 88 (Dinwiddie et al., 2002); S. 26 (Casamento et al., 2016); S. 3 (Torrent-Vernetta et al., 2022); S. 23 (Statistisches Bundesamt (Destatis), 2024a)
2. Schritt: Kinder und Jugendliche mit fibrosierender ILD in Deutschland (4,2-15,3%)	2-102	(Nathan et al., 2019); S.2 (Rice et al., 2013); S. 747 (Bhalla et al., 2021); S. 4
3. Schritt: Kinder und Jugendliche mit fibrosierender ILD in Deutschland zwischen 6 bis 17 Jahre (44-47%)	1-49	(Clement & committee, 2004); S. 687 (Griese et al., 2018); S. 26 (Suppl.)
4. Schritt: Kinder und Jugendliche mit fibrosierender ILD in Deutschland zwischen 6 bis 17 Jahre in der GKV versichert (88,2%)	1-43	(Bundesministerium für Gesundheit (BMG), 2024) (Statistisches Bundesamt (Destatis), 2024a)
5. Schritt: Aufteilung nach Teilanwendungsgebieten (Teilanwendungsgebiet A1 82,5%; Teilanwendungsgebiet A2 17,5%)	Teilanwendungsgebiet A1 1-35	(Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2023); S. 157
	Teilanwendungsgebiet A2 0-8	
chILD: Interstitielle Lungenerkrankungen im Kindesalter (Children's Interstitial Lung Disease); GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

Kinder und Jugendliche mit ILD (1. Schritt der Berechnung):

Ausgangspunkt für die Berechnung ist eine Schätzung der Anzahl der Kinder und Jugendlichen mit ILD in Deutschland. Die in Abschnitt 3.2.3 beschriebenen Publikationen zur Prävalenz werden zur Schätzung der Anzahl der Kinder und Jugendlichen mit ILD im Jahr 2025 in Deutschland herangezogen.

Die Spanne der Prävalenz wird über die Studien von Haug (2009; Seite 88) (Haug, 2009), Dinwiddie et al. (2002, Seiten 26) (Dinwiddie et al., 2002), Casamento et al. (2016, Seite 3) (Casamento et al., 2016) und Torrent-Vernetta et al. (2022, Seite 23) (Torrent-Vernetta et al., 2022) gebildet. Die Studie von Saddi et al. (2017) (Saddi et al., 2017) wird aufgrund des methodischen Vorgehens, welches auf eine erhebliche Unterschätzung der chILD-Fälle schließen lässt, nicht für die Bildung der Spanne herangezogen.

Die Untergrenze der Spanne wird auf Basis der Studie von Haug et al. (2009) gebildet, in der eine Prävalenz von 3,6 Fällen pro 1.000.000 Kinder und Jugendliche in Deutschland berichtet

wird (Haug, 2009). Aufgrund der geringen Rücklaufquoten ist die ermittelte Prävalenz mit Unsicherheiten behaftet. In der Studie von Dinwiddie et al. (2002) wird ebenfalls eine Prävalenz von 3,6 Fällen pro 1.000.000 Kinder und Jugendliche für das Vereinigte Königreich berichtet. Aufgrund des methodischen Vorgehens bei der Datenerhebung, die eine Meldung von idiopathischen ILD vorgesehen hatte, sowie den Zeitraum der Datenerhebung von 1995 bis 1998, sind diese Angaben ebenfalls mit Unsicherheiten behaftet. Die von Casamento et al. (2016) berichtete und anhand des webbasierten ARNOLD-Registers in Australien ermittelte Prävalenz ist mit 3,8 Fällen pro 1.000.000 Kinder und Jugendliche über einen Erhebungszeitraum von 5 Jahren ebenfalls vergleichbar und liegt nahe der ermittelten Untergrenze der Spanne (Casamento et al., 2016). Aufgrund der geringen Antwortrate von 32,4% ist die Prävalenzangabe mit Unsicherheiten behaftet und stellt tendenziell eine Unterschätzung dar.

Die Obergrenze der Spanne wird auf Grundlage der Angaben zur Prävalenz in der Publikation von Torrent-Vernetta et al. (2022) gebildet (Torrent-Vernetta et al., 2022). Die Studie stellt die aktuellste Erhebung zu Prävalenz dar und definiert die Fälle bereits nach den Kriterien für das chILD-Syndrom nach Fan et al. (Fan et al., 2004). Über den Zeitraum von zwei Jahren wird eine durchschnittliche Prävalenz von 46,5 Fällen pro 1.000.000 Kinder und Jugendliche in Spanien berichtet (Torrent-Vernetta et al., 2022). Erstmals wurden in dieser Studie auch deutlich höhere Prävalenzen berichtet, was vermutlich auf das generell erhöhte Bewusstsein für die Erkrankung im Vergleich zu den Studienzeiträumen der anderen Publikationen zurückzuführen ist. Weitere Erklärungsansätze für die hohen Fallzahlen in der Studie könnte die besondere Aufmerksamkeit der beteiligten Ärztinnen und Ärzte durch die regelmäßigen Erinnerungen sein. Die Obergrenze könnte somit in der Tendenz eine Überschätzung der Prävalenz darstellen.

Zur Ermittlung der Anzahl der Kinder und Jugendliche mit ILD werden die Prävalenzen für die Ober- und Untergrenze auf die Anzahl der 2025 in Deutschland lebenden Kinder und Jugendlichen von 0 bis 17 Jahren übertragen. Das Statistische Bundesamt (Destatis) gibt als vorausberechneten Bevölkerungsstand für das Jahr 2025 insgesamt 14.348.300 Personen in dieser Altersgruppe an (BEV-VARIANTE-01 Geburten und Lebenserwartung moderat, Wanderungssaldo niedrig [G2L2W1]) (Statistisches Bundesamt (Destatis), 2024a).

Für die Herleitung der Patientenzahlen ergibt sich somit eine Spanne von **52 bis 668 Kindern und Jugendlichen mit ILD in Deutschland**.

Kinder und Jugendlichen mit fibrosierender ILD (2. Schritt der Berechnung):

Da die Zulassung von Nintedanib sich auf die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit ILD beschränkt, die einen fibrosierenden Phänotyp aufweisen, wird in einem zweiten Schritt der Anteil der Kinder und Jugendlichen mit fibrosierender ILD ermittelt.

Die Spanne zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem fibrosierenden Phänotyp wird anhand der Studien von Nathan et al. (2019, Seite 2) (Nathan et al., 2019), Rice et al. (2013, Seite 747) (Rice et al., 2013) und Bhalla et al. (2022, Seite 4) (Bhalla et al., 2021) ermittelt.

Die Untergrenze der Spanne wird auf Basis der Studie von Nathan et al. (2019) aus Frankreich gebildet (Nathan et al., 2019). Nach erfolgter Biopsie oder Autopsie erfüllten insgesamt 5 von 119 (4,2%) Kindern und Jugendlichen mit ILD die Kriterien einer pulmonalen Fibrose. In der Studie von Rice et al. (2013) aus Großbritannien wurde bei 10 von 211 (4,7%) chILD Patientinnen und Patienten eine pulmonale Fibrose diagnostiziert (Rice et al., 2013).

Für die Obergrenze wird die Studie von Bhalla et al. (2022) aus Indien herangezogen (Bhalla et al., 2021). Insgesamt wurde bei 19 von 124 (15,3%) Kindern und Jugendlichen mit diffuser Lungenerkrankung auf Basis von HRCT-Aufnahmen eine pulmonale Fibrose klassifiziert. Die Autorinnen und Autoren selbst gehen von einer möglichen Verzerrung ihrer Ergebnisse nach oben aus, da die Studie an einem spezialisierten Zentrum durchgeführt wurde, in dem tendenziell Kinder und Jugendliche in einem späteren oder schwererem Stadium ihrer Erkrankung behandelt werden (Bhalla et al., 2021). Die Obergrenze stellt somit in der Tendenz eine Überschätzung des Anteils der fibrosierenden chILD Patientinnen und Patienten an der gesamten chILD Population dar. Andere Umwelteinflüsse und abweichende Standards in der Gesundheitsversorgung könnten ein weiterer Erklärungsansatz für eine Abweichung des Anteils an chILD Patientinnen und Patienten mit pulmonaler Fibrose in Indien und Europa sein.

Bei Übertragung des Anteils an Fibrosierungen von 4,2 bis 15,3% auf die in Schritt 1 ermittelte Anzahl der Kinder und Jugendlichen mit ILD in Deutschland, ergibt sich eine Spanne von **2 bis 102 Kindern und Jugendlichen mit fibrosierender ILD in Deutschland**.

Kinder und Jugendliche mit fibrosierender ILD im Alter von 6 bis 17 Jahren (3. Schritt der Berechnung):

Die Anwendung von Nintedanib ist gemäß Zulassung im vorliegenden Anwendungsgebiet auf Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren beschränkt. In Schritt 3 der Herleitung der Patientenzahlen wird daher der Anteil dieser Altersgruppe an allen Kindern und Jugendlichen mit ILD ermittelt.

ChILD wird besonders häufig bereits im ersten Lebensjahr diagnostiziert (Griese et al., 2009) (Griese et al., 2018; Torrent-Vernetta et al., 2022). Der Krankheitsverlauf kann stark variieren. Während es bei einigen Kindern zu einer Verbesserung der Symptomatik kommt, ohne offensichtliche Auswirkungen auf die Mortalität, weisen andere chILD-Erkrankungen hohe Mortalitätsraten auf (Deterding et al., 2019). Es ist somit nicht von einer Gleichverteilung nach Altersjahren auszugehen. Zur Ermittlung des Anteils der Kinder und Jugendlichen von 6 bis 17 Jahren mit ILD werden die Publikation von Griese et al. (2018, Seite 26 im Supplementary file 1) (Griese et al., 2018) sowie Clement et al. (2004, Seite 687) (Clement & committee, 2004) herangezogen.

In einer Auswertung zum chILD-EU-Register von Griese et al. (2018) lag der Anteil der 6- bis 17-Jährigen an allen 346 Kindern und Jugendlichen mit überprüfter ILD Diagnose bei ca. 44% (Griese et al., 2018). Der Anteil der 6- bis 17-Jährigen an allen 185 Kindern und Jugendlichen in der Studie der Task Force der ERS lag bei ca. 47% (Clement & committee, 2004). Die Anteile von 44% bis 47% werden auf die in Schritt 2 ermittelte Anzahl der Kinder und Jugendlichen mit fibrosierender ILD in Deutschland übertragen. Es ergibt sich eine Spanne von **1 bis**

49 Kindern und Jugendlichen mit fibrosierender ILD in Deutschland zwischen 6 bis 17 Jahren.

Kinder und Jugendliche mit fibrosierender ILD im Alter von 6 bis 17 Jahren in der GKV (4. Schritt der Berechnung):

Im vierten Schritt der Herleitung der Patientenzahlen wird der Anteil der Kinder und Jugendlichen mit fibrosierender ILD, der in der GKV versichert ist, berücksichtigt.

Der Anteil der GKV-Patienten in Deutschland beträgt 87,7% (letzter verfügbarer Jahresdurchschnittswert für GKV-Versicherte in Höhe von 74.257.000 (Bundesministerium für Gesundheit (BMG), 2024) dividiert durch die Anzahl der Bewohner in Deutschland im gleichen Jahr in Höhe von 84.708.010 (Statistisches Bundesamt (Destatis), 2024b).

Es ergibt sich somit eine Spanne von **1 bis 43 GKV-versicherten Kindern und Jugendlichen mit fibrosierender ILD in Deutschland zwischen 6 bis 17 Jahren, welche die Zielpopulation der Kinder und Jugendlichen mit klinisch signifikanten progredient fibrosierenden ILD sowie mit SSc-ILD vollumfänglich umfasst.** Die Spanne stellt tendenziell eine Überschätzung dar.

Aufteilung nach Teilanwendungsgebieten (5. Schritt der Berechnung):

Wie in Abschnitt 3.2.1 beschrieben, treten klinisch signifikante progredient fibrosierende ILD im gesamten Spektrum der ursächlichen Grunderkrankungen auf, wobei es für die Identifikation der pädiatrischen Lungenfibrose sowie Identifikation einer Progression derzeit keine übergreifend akzeptierten radiologischen und histopathologischen Kriterien gibt (European Medicines Agency, 2025). Zum Anteil der Kinder und Jugendlichen mit SSc-ILD am gesamten Anwendungsgebiet konnten keine verlässlichen Aussagen gefunden werden.

Aufgrund der nicht ausreichenden Evidenzlage zum Anteil der einzelnen Entitäten kann nur eine grobe Schätzung für die beiden Teilanwendungsgebiete erfolgen. Basis bildet der Anteil der Kinder und Jugendlichen mit SSc-ILD in der Studie InPedILD[®]. Dort lag bei 7 von 39 Kindern und Jugendlichen eine SSc-ILD vor, was einem Anteil von 17,5% entspricht. Der Anteil wird auf die in Schritt 4 ermittelte Anzahl der Kinder und Jugendlichen mit fibrosierender ILD in Deutschland in der GKV übertragen. **Für Teilanwendungsgebiet A1 ergibt sich daraus eine Spanne von 1-35 Kindern und Jugendlichen mit klinisch signifikanten progredient fibrosierenden ILD und für Teilanwendungsgebiet A2 eine Spanne von 0-8 Kindern und Jugendlichen mit SSc-ILD.**

Die Berechnungen wurden zusätzlich als Excel-Datei hinterlegt (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2025a).

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten

sind. Verwenden Sie hierzu, soweit möglich, eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Zur Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz der fibrosierenden chILD in Deutschland innerhalb der nächsten fünf Jahre konnten keine verlässlichen Aussagen gefunden werden. Aufgrund der nicht ausreichenden Evidenzlage zur Entwicklung der fibrosierenden chILD wird daher grundsätzlich von einer stabilen Prävalenz und Inzidenz ausgegangen.

Ein Anstieg aufgrund der Verbesserung der Diagnose- und Therapiemöglichkeiten, der Weiterentwicklung von Klassifizierungskriterien sowie aufgrund eines erhöhten Bewusstseins der Ärztinnen und Ärzte für chILD wird allerdings als plausibel angesehen. Diese Entwicklungen könnten dazu führen, dass eine fibrosierende ILD bei Kindern und Jugendlichen früher und häufiger erkannt wird.

Tabelle 3-7: Erwartete Prävalenz und Inzidenz der chILD in den nächsten fünf Jahren

Population	Kenngrößen/Anteile	Referenzen
Prävalenz Kinder und Jugendliche mit ILD in Deutschland (2025-2029)	3,6-46,5 pro 1.000.000	(Dinwiddie et al., 2002; Haug, 2009; Casamento et al., 2016; Torrent-Vernetta et al., 2022)
Inzidenz Kinder und Jugendliche mit ILD in Deutschland (2025-2029)	1,3-8,2 pro 1.000.000	(Griese et al., 2009; Torrent-Vernetta et al., 2022)
Anteil der Kinder und Jugendlichen mit fibrosierender ILD (2025-2029)	4,2-15,3%	(Rice et al., 2013; Nathan et al., 2019; Bhalla et al., 2021)
Anteil der Kinder und Jugendlichen mit ILD im Alter von 6 bis 17 Jahren (2025-2029)	44-47%	(Clement & committee, 2004; Griese et al., 2018)
chILD: Interstitielle Lungenerkrankung im Kindesalter (Children's Interstitial Lung Disease); ILD: Interstitielle Lungenerkrankung (Interstitial Lung Disease)		

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie gegebenenfalls zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Nintedanib	Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit klinisch signifikanten progredient fibrosierenden ILD	Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen	1-35
	Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit SSc-ILD	Zusatznutzen nicht belegt	0-8
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; ILD: Interstitielle Lungenerkrankung (Interstitial Lung Disease); SSc-ILD: Interstitielle Lungenerkrankung bei systemischer Sklerose (Systemic Sclerosis-associated Interstitial Lung Disease)			

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

Die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen ergibt sich aus den Angaben für die Zielpopulation. Die Herleitung des Ausmaßes des Zusatznutzens erfolgt in Modul 4, Abschnitt 4.4.2.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (unter anderem Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [unter anderem Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

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

erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

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

Quellen zur Beschreibung der Erkrankung und des therapeutischen Bedarfs stammen aus einer orientierenden Literaturrecherche. Zur Ermittlung der epidemiologischen Kennzahlen zu chILD und zum Anteil der Kinder und Jugendlichen mit Fibrosierung sowie zur Altersverteilung wurde ebenfalls eine orientierende Literaturrecherche durchgeführt.

Zur Ermittlung der Anzahl der Kinder und Jugendlichen in Deutschland wurden die Angaben des Statistischen Bundesamtes (Destatis) und für den Anteil der GKV-Versicherten die Kennzahlen des GKV-Spitzenverbandes herangezogen (Statistisches Bundesamt (Destatis), 2024b; Statistisches Bundesamt (Destatis), 2024a).

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel 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. 2019. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nintedanib (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Idiopathische pulmonale Fibrose). Modul 4. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3050/2019-04-09_Modul4A_Nintedanib.pdf [Zugriff am: 17.12.2024]
3. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2020a. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nintedanib (Neues Anwendungsgebiet: interstitielle Lungenerkrankung mit systemischer Sklerose). Modul 4. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3905/2020-08-05_Modul4A_Nintedanib.pdf [Zugriff am: 17.12.2024]
4. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2020b. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nintedanib (Neues Anwendungsgebiet: Chronische progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankungen). Modul 4. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3911/2020-08-05_Modul4A_Nintedanib.pdf [Zugriff am: 17.12.2024]

5. 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.
6. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2025a. Berechnung der Patientenzahlen.
7. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG 2025b. Fachinformation Ofev®, Stand: Februar 2025.
8. 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.
9. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). 2024. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln. Stand: August Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2024Bund_August_2024.pdf [Zugriff am: 09.09.2024]
10. Bush, A., Cunningham, S., de Blic, J., Barbato, A., Clement, A., Epaud, R., et al. 2015. European protocols for the diagnosis and initial treatment of interstitial lung disease in children. *Thorax*, 70(11), 1078-84.
11. Casamento, K., Laverty, A., Wilsher, M., Twiss, J., Gabbay, E., Glaspole, I., et al. 2016. Assessing the feasibility of a web-based registry for multiple orphan lung diseases: the Australasian Registry Network for Orphan Lung Disease (ARNOLD) experience. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 11(1), 42.
12. Clement, A. & committee, m. 2004. Task force on chronic interstitial lung disease in immunocompetent children. *European Respiratory Journal*, 24(4), 686.
13. Clement, A., Nathan, N., Epaud, R., Fauroux, B. & Corvol, H. 2010. Interstitial lung diseases in children. *Orphanet J Rare Dis*, 5, 22.
14. DeBoer, E. M., Weinman, J. P., Ley-Zaporozhan, J., Griese, M., Deterding, R., Lynch, D. A., et al. 2024. Imaging of pulmonary fibrosis in children: A review, with proposed diagnostic criteria. *Pediatric pulmonology*, 59(4), 845-54.
15. 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).
16. 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.
17. 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.
18. Deutsch, G. H., Young, L. R., Deterding, R. R., Fan, L. L., Dell, S. D., Bean, J. A., et al. 2007. Diffuse lung disease in young children: application of a novel classification scheme. *Am J Respir Crit Care Med*, 176(11), 1120-8.
19. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) 2022. S2k-Leitlinie Pharmakotherapie der idiopathischen Lungenfibrose (ein Update) und anderer progredienter pulmonaler Fibrosen (Registernummer 020 - 025).

20. Dinwiddie, R., Sharief, N. & Crawford, O. 2002. Idiopathic interstitial pneumonitis in children: a national survey in the United Kingdom and Ireland. *Pediatr Pulmonol*, 34(1), 23-9.
21. 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.
22. 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.
23. European Medicines Agency 2025. Entwurf des European Public Assessment Report - Ofev. Stand: 31. Januar 2025.
24. Fainberg, H. P., Oldham, J. M., Molyneau, P. L., Allen, R. J., Kraven, L. M., Fahy, W. A., et al. 2022. Forced vital capacity trajectories in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a secondary analysis of a multicentre, prospective, observational cohort. *Lancet Digit Health*, 4(12), e862-e72.
25. Fan, L. L. & Kozinetz, C. A. 1997. Factors influencing survival in children with chronic interstitial lung disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 156(3), 939-42.
26. Fan, L. L., Deterding, R. R. & Langston, C. 2004. Pediatric interstitial lung disease revisited. *Pediatric pulmonology*, 38(5), 369-78.
27. 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.
28. 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.
29. Foeldvari, I., Culpo, R., Sperotto, F., Anton, J., Avcin, T., Baildam, E., et al. 2021. Consensus-based recommendations for the management of juvenile systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*, 60(4), 1651-8.
30. Gemeinsamer Bundesausschuss 2016. Beratungsanforderung 2016-B-049, Niederschrift vom 24.08.2016.
31. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2019. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Nintedanib (Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze). 17. Oktober. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6058/2019-10-17_AM-RL-XII_Nintedanib_D-450_TrG.pdf [Zugriff am: 17.12.2024]
32. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2021. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Nintedanib (neues Anwendungsgebiet: andere chronische progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankungen (PF-ILDs)). 4. Februar. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7287/2021-02-04_AM-RL-XII_Nintedanib-PF-ILDs_D-568_TrG.pdf [Zugriff am: 17.12.2024]

33. Gibson, R. L., Burns, J. L. & Ramsey, B. W. 2003. Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 168(8), 918-51.
34. Griese, M., Haug, M., Brasch, F., Freihorst, A., Lohse, P., von Kries, R., et al. 2009. Incidence and classification of pediatric diffuse parenchymal lung diseases in Germany. *Orphanet J Rare Dis*, 4, 26.
35. Griese, M. 2018. Chronic interstitial lung disease in children. *European Respiratory Review*, 27(147), 170100.
36. Griese, M., Seidl, E., Hengst, M., Reu, S., Rock, H., Anthony, G., et al. 2018. International management platform for children's interstitial lung disease (chILD-EU). *Thorax*, 73(3), 231-9.
37. Griese, M. 2022. Etiologic classification of diffuse parenchymal (interstitial) lung diseases. *Journal of Clinical Medicine*, 11(6), 1747.
38. Hartl, D. & Griese, M. 2005. Interstitial lung disease in children—genetic background and associated phenotypes. *Respiratory research*, 6(1), 1-16.
39. Haug, M. 2009. *Ermittlung von Inzidenz und Prävalenz chronisch interstitieller Lungenerkrankungen im Kindesalter mit Fokussierung auf das Krankheitsbild der exogen allergischen Alveolitis*. Imu.
40. Hime, N. J., Zurynski, Y., Fitzgerald, D., Selvadurai, H., Phu, A., Deverell, M., et al. 2015. Childhood interstitial lung disease: A systematic review. *Pediatr Pulmonol*, 50(12), 1383-92.
41. Karimi-Shah, B. A. & Chowdhury, B. A. 2015. Forced vital capacity in idiopathic pulmonary fibrosis—FDA review of pirfenidone and nintedanib. *N Engl J Med*, 372(13), 1189-91.
42. Kirkby, S. & Hayes Jr, D. 2014. Pediatric lung transplantation: indications and outcomes. *Journal of thoracic disease*, 6(8), 1024.
43. Klotsche, J., Torok, K. S., Kasapcopur, O., Adrovic, A., Terreri, M. T., Sakamoto, A. P., et al. 2023. Application and performance of disease activity indices proposed for patients with systemic sclerosis in an international cohort of patients with juvenile systemic sclerosis. *J Scleroderma Relat Disord*, 8(3), 183-91.
44. Kornum, J. B., Christensen, S., Grijota, M., Pedersen, L., Wogelius, P., Beiderbeck, A., et al. 2008. The incidence of interstitial lung disease 1995-2005: a Danish nationwide population-based study. *BMC Pulm Med*, 8, 24.
45. Kreuter, M., Del Galdo, F., Miede, C., Khanna, D., Wuyts, W. A., Hummers, L. K., et al. 2022. Impact of lung function decline on time to hospitalisation events in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease (SSc-ILD): a joint model analysis. *Arthritis Research & Therapy*, 24(1), 19.
46. 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.
47. Laenger, F. P., Schwerk, N., Dingemann, J., Welte, T., Auber, B., Verleden, S., et al. 2022. Interstitial lung disease in infancy and early childhood: a clinicopathological primer. *European Respiratory Review*, 31(163).
48. Laverty, A., Jaffé, A. & Cunningham, S. 2008. Establishment of a web-based registry for rare (orphan) pediatric lung diseases in the United Kingdom: the BPOLD registry. *Pediatr Pulmonol*, 43(5), 451-6.

49. McGeachie, M. J., Yates, K. P., Zhou, X., Guo, F., Sternberg, A. L., Van Natta, M. L., et al. 2016. Patterns of Growth and Decline in Lung Function in Persistent Childhood Asthma. *N Engl J Med*, 374(19), 1842-52.
50. Mulugeta, S., Nureki, S.-I. & Beers, M. F. 2015. Lost after translation: insights from pulmonary surfactant for understanding the role of alveolar epithelial dysfunction and cellular quality control in fibrotic lung disease. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, 309(6), L507-L25.
51. Nathan, N., Thouvenin, G., Fauroux, B., Corvol, H. & Clement, A. 2011. Interstitial lung disease: physiopathology in the context of lung growth. *Paediatric respiratory reviews*, 12(4), 216-22.
52. Nathan, N., Berdah, L., Borensztajn, K. & Clement, A. 2018. Chronic interstitial lung diseases in children: diagnosis approaches. *Expert review of respiratory medicine*, 12(12), 1051-60.
53. 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.
54. Paterniti, M. O., Bi, Y., Rekić, D., Wang, Y., Karimi-Shah, B. A. & Chowdhury, B. A. 2017. Acute Exacerbation and Decline in Forced Vital Capacity Are Associated with Increased Mortality in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Ann Am Thorac Soc*, 14(9), 1395-402.
55. Pedraza-Serrano, F., Jiménez-García, R., López-de-Andrés, A., Hernández-Barrera, V., Sánchez-Muñoz, G., Puente-Maestu, L., et al. 2019. Characteristics and outcomes of patients hospitalized with interstitial lung diseases in Spain, 2014 to 2015. *Medicine (Baltimore)*, 98(21), e15779.
56. Reichmann, W. M., Yu, Y. F., Macaulay, D., Wu, E. Q. & Nathan, S. D. 2015. Change in forced vital capacity and associated subsequent outcomes in patients with newly diagnosed idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Pulm Med*, 15, 167.
57. 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.
58. 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.
59. Saddi, V., Beggs, S., Bennetts, B., Harrison, J., Hime, N., Kapur, N., et al. 2017. Childhood interstitial lung diseases in immunocompetent children in Australia and New Zealand: a decade's experience. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 12(1), 133.
60. Schapiro, A. H., Morin, C. E., Wikenheiser-Brokamp, K. A. & Tanimoto, A. A. 2024. Connective tissue disease-associated lung disease in children. *Pediatr Radiol*, 54(7), 1059-74.
61. Seely, J. M., Jones, L. T., Wallace, C., Sherry, D. & Effmann, E. L. 1998. Systemic sclerosis: using high-resolution CT to detect lung disease in children. *AJR Am J Roentgenol*, 170(3), 691-7.
62. Seidl, E., Schwerk, N., Carlens, J., Wetzke, M., Emiralioğlu, N., Kiper, N., et al. 2022. Acute exacerbations in children's interstitial lung disease. *Thorax*, 77(8), 799-804.
63. Sharma, G. & Goodwin, J. 2006. Effect of aging on respiratory system physiology and immunology. *Clin Interv Aging*, 1(3), 253-60.
64. Statistisches Bundesamt (Destatis). 2024a. Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre. Ergebnisse der 15. koordinierten koordinierte

- Bevölkerungs-voraus-berechnung (Basis: 31.12.2021). Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online> [Zugriff am: 10.09.2024]
65. Statistisches Bundesamt (Destatis). 2024b. Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht 2024 (Bevölkerungsstand 31.06.2024). Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html#651186> [Zugriff am: 17.12.2024]
 66. Stevens, B. E., Torok, K. S., Li, S. C., Hershey, N., Curran, M., Higgins, G. C., et al. 2018. Clinical Characteristics and Factors Associated With Disability and Impaired Quality of Life in Children With Juvenile Systemic Sclerosis: Results From the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance Legacy Registry. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 70(12), 1806-13.
 67. Thomas, E. T., Guppy, M., Straus, S. E., Bell, K. J. L. & Glasziou, P. 2019. Rate of normal lung function decline in ageing adults: a systematic review of prospective cohort studies. *BMJ Open*, 9(6), e028150.
 68. 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.
 69. Valeur, N. S., Stevens, A. M., Ferguson, M. R., Effmann, E. L. & Iyer, R. S. 2015. Multimodality thoracic imaging of juvenile systemic sclerosis: emphasis on clinical correlation and high-resolution CT of pulmonary fibrosis. *AJR Am J Roentgenol*, 204(2), 408-22.
 70. van Moorsel, C. H., van der Vis, J. J. & Grutters, J. C. 2021. Genetic disorders of the surfactant system: focus on adult disease. *European Respiratory Review*, 30(159).

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind in den entsprechenden Abschnitten von Modul 3 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien/Therapieoptionen anzugeben. Dies schließt auch Angaben zur zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln ein, sofern diese ausnahmsweise als zweckmäßige Vergleichstherapie oder Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt wurden.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispiel kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr** und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, zum Beispiel 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, zum Beispiel 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, zum Beispiel maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr. Sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die Angaben zum Behandlungsmodus anhand geeigneter Quellen zu begründen. Die Behandlung ist in diesen Fällen grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen. Ausnahmen sind zu begründen.

Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
Nintedanib	Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit fibrosierender ILD ^a	Kontinuierlich in Abhängigkeit des Körpergewichts ^b : 2x täglich 50 mg per os oder 2x täglich 75 mg per os oder 2x täglich 100 mg per os oder 2x täglich 150 mg per os	365 Tage	Kontinuierlich 365 Tage	365
BSC	Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit fibrosierender ILD ^a	Patientenindividuelle Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität			
<p><i>Wenn eine Behandlung länger als ein Jahr, aber nicht dauerhaft durchgeführt werden muss und sich die Behandlung zwischen den Jahren unterscheidet, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Angaben dann pro Patient sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer zu jeder Patientengruppe erfolgen.</i></p> <p>a: Nintedanib ist indiziert zur Behandlung der klinisch signifikanten progredient fibrosierenden ILD sowie SSc-ILD bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren. Die aus dieser Formulierung heraus abzuleitenden Teilanwendungsgebiete A1 (Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit klinisch signifikanten progredient fibrosierenden ILD) und – A2 (Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit SSc-ILD) sind hinsichtlich der Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung identisch, weshalb auf eine separate Darstellung der Herleitungsschritte verzichtet wird. Die Population wird unter der Bezeichnung Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit fibrosierender ILD zusammengefasst.</p> <p>b: Im Rahmen eines Nebenwirkungs-Managements kann eine Reduktion auf die nächstniedrigere Dosierung erfolgen (siehe Tabelle 3-10) (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2025a).</p> <p>BSC: Best Supportive Care; ILD: Interstitielle Lungenerkrankung (Interstitial Lung Disease), SSc-ILD: Interstitielle Lungenerkrankung bei systemischer Sklerose (Systemic Sclerosis-associated Interstitial Lung Disease)</p>					

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

Die Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe in Tabelle 3-9 basiert auf den Vorgaben der aktuellen Fachinformation für Ofev[®]. Demnach ist Nintedanib indiziert zur Behandlung der klinisch signifikanten progredient fibrosierenden ILD sowie SSc-ILD bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren. Die aus dieser Formulierung heraus abzuleitenden Teilanwendungsgebiete A1 (Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit klinisch signifikanten progredient fibrosierenden ILD) und – A2 (Kinder und Jugendliche im Alter von

6 bis 17 Jahren mit SSc-ILD) sind hinsichtlich der Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung identisch, weshalb auf eine separate Darstellung der Herleitungsschritte verzichtet wird. Die Population wird unter der Bezeichnung Kinder und Jugendliche mit fibrosierender ILD zusammengefasst.

Ausgenommen sind diejenigen Patientinnen und Patienten, die eine Unverträglichkeit gegenüber Nintedanib, Erdnuss, Soja oder einem anderen Inhaltsstoff des Arzneimittels haben, sowie schwangere Patientinnen. Die Angaben zur Therapie mit Nintedanib wurden der Fachinformation von Ofev[®] entnommen (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2025a). Die empfohlenen Dosierschemata sind Tabelle 3-10 zu entnehmen. Die Behandlung soll kontinuierlich erfolgen. Gemäß Fachinformation ist die Therapiedauer nicht beschränkt, damit ergeben sich 365 Behandlungstage pro Jahr. Eine Dosisreduktion wird den Patientinnen und Patienten empfohlen, die eine gewichtsbasiert festgelegte Dosierung nicht vertragen.

Tabelle 3-10: Dosisverordnung und Dosisreduktion basierend auf dem Körpergewicht der Patientinnen und Patienten.

Gewichtsspanne	Zugewiesene Dosis (2x täglich)	Kapselstärken (2x täglich)	Mögliche Dosisreduktion (2x täglich)	Reduzierte Kapselstärken (2x täglich)
13,5-22,9 kg	50 mg	25 mg (2x)	25 mg	25 mg (1x)
23,0-33,4 kg	75 mg	25 mg (3x)	50 mg	25 mg (2x)
33,5-57,4 kg	100 mg	100 mg (1x) oder 25 mg (4x)	75 mg	25 mg (3x)
≥57,5 kg	150 mg	150 mg (1x) oder 25 mg (6x)	100 mg	100 mg (1x) oder 25 mg (4x)
Quelle: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2025a)				

Als BSC wird eine Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Aufgrund der vielfältigen und nicht abschließenden Auswahl der jeweiligen Therapieoptionen wird auf eine pauschalisierende Quantifizierung der Behandlungsmodi verzichtet.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (zum Beispiel mg) gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosis, falls erforderlich als Spanne, an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie

ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf (unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf infolge einer begrenzten Behandlungsdauer). Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Nintedanib	Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit fibrosierender ILD ^a (Körpergewicht 13,5-22,9 kg)	365 Tage	Täglich 2x 2 Kapseln à 25 mg	1.460 Kapseln à 25 mg $\hat{=}$ 36.500 mg
	Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit fibrosierender ILD ^a (Körpergewicht 23,0-33,4 kg)	365 Tage	Täglich 2x 3 Kapseln à 25 mg	2.190 Kapseln à 25 mg $\hat{=}$ 54.750 mg
	Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit fibrosierender ILD ^a (Körpergewicht 33,5-57,4 kg)	365 Tage	Täglich 2x 1 Kapsel à 100 mg oder täglich 2x 4 Kapseln à 25 mg	730 Kapseln à 100 mg $\hat{=}$ 73.000 mg oder 2.920 Kapseln à 25 mg $\hat{=}$ 73.000 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
	Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit fibrosierender ILD ^a (Körpergewicht $\geq 57,5$ kg)	365 Tage	Täglich 2x 1 Kapsel à 150 mg oder täglich 2x 6 Kapseln à 25 mg	730 Kapseln à 150 mg \cong 109.500 mg oder 4.380 Kapseln à 25 mg \cong 109.500 mg
BSC	Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit fibrosierender ILD ^a	Patientenindividuelle Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität		
<p>a: Nintedanib ist indiziert zur Behandlung der klinisch signifikanten progredient fibrosierenden ILD sowie SSc-ILD bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren. Die aus dieser Formulierung heraus abzuleitenden Teilanwendungsgebiete A1 (Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit klinisch signifikanten progredient fibrosierenden ILD) und – A2 (Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit SSc-ILD) sind hinsichtlich der Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung identisch, weshalb auf eine separate Darstellung der Herleitungsschritte verzichtet wird. Die Population wird unter der Bezeichnung Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit fibrosierender ILD zusammengefasst.</p> <p>BSC: Best Supportive Care; ILD: Interstitielle Lungenerkrankung (Interstitial Lung Disease); SSc-ILD: Interstitielle Lungenerkrankung bei systemischer Sklerose (Systemic Sclerosis-associated Interstitial Lung Disease)</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie gegebenenfalls Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (zum Beispiel IU, Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Der Jahresdurchschnittsverbrauch von Nintedanib wurde anhand der in der Fachinformation von Ofev[®] vorgeschriebenen Tagesdosis von zweimal täglich 50 mg, 75 mg, 100 mg bzw. 150 mg Nintedanib in Abhängigkeit des Körpergewichts berechnet. Sollte diese Dosis nicht toleriert werden, kann eine Dosisreduktion auf die nächstniedrigere Dosierung erfolgen (siehe Tabelle 3-10). Gemäß der Fachinformation von Ofev[®] ist die Dauer der Anwendung für Nintedanib nicht beschränkt (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2025a). Somit wird die Behandlungsdauer bezogen auf ein Jahr mit 365 Tagen definiert.

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive) ^a	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro ^b
Nintedanib	1.283,63 € (25 mg Kapseln, 120 Stück, PZN 18453498)	1.281,86 €
	2.348,66 € (100 mg Kapseln, 60 Stück, PZN 10991894)	2.346,89 €
	2.878,44 € (150 mg Kapseln, 60 Stück, PZN 10991902)	2.876,67 €
BSC	Patientenindividuelle Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität	
<p>a: Es wird jeweils die wirtschaftlichste Packungsgröße pro Wirkstärke aufgeführt. b: Apothekenabschlag von 1,77 € herangezogen; gültig ab 01.02.2025. Der Herstellerrabatt wurde abgelöst. Quelle: Die Angaben zu den Wirkstärken 100 mg und 150 mg wurden der Lauer-Taxe[®] (Stichtag: 15.12.2024) entnommen. BSC: Best Supportive Care; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PZN: Pharmazentralnummer</p>		

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

Wirkstärke, Darreichungsform, Packungsgröße sowie Preise und Rabatte zu den Wirkstärken 100 mg und 150 mg wurden der Lauer-Taxe[®] (Stichtag: 15.12.2024) entnommen.

Der GKV-relevante Arzneimittelpreis wurde gemäß § 130 und § 130a Sozialgesetzbuch (SGB) V wie folgt berechnet:

$$\text{GKV-relevanter Arzneimittelpreis} = \text{AVP} - (\text{Apothekenabschlag} + \text{Herstellerrabatt})$$

Zu berücksichtigende gesetzliche Rabatte bei der Medikamentenversorgung:

- Rabatt nach § 130 Abs. 1 und 1a SGB V = Apothekenabschlag von 1,77 €/Packung (gültig ab 01. Februar 2025)
- Rabatt nach § 130a Abs. 1 und 1b SGB V = Herstellerrabatt von 7% (sofern nicht abgelöst)

Die Arzneimittelpreise von Ofev[®] für die GKV ergeben sich aus dem Apothekenabgabepreis nach Abzug des Apothekenabschlags von 1,77 €. Der Herstellerrabatt wurde abgelöst.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Sofern bei der Anwendung der jeweiligen Therapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen darzustellen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Gemäß Fachinformation lediglich empfohlene Leistungen sind nicht als notwendige Leistungen anzusehen. Ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie definiert, so sind ausschließlich diejenigen Leistungen zu berücksichtigen, die sich zwischen der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Fügen Sie für jede Therapie, jede Population beziehungsweise Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie Ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Nintedanib	Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit fibrosierender ILD ^a	--	--	--
BSC	Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit fibrosierender ILD ^a	Patientenindividuelle Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität		

a: Nintedanib ist indiziert zur Behandlung der klinisch signifikanten progredient fibrosierenden ILD sowie SSc-ILD bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren. Die aus dieser Formulierung heraus abzuleitenden Teilanwendungsgebiete A1 (Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit klinisch signifikanten progredient fibrosierenden ILD) und – A2 (Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit SSc-ILD) sind hinsichtlich der Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung identisch, weshalb auf eine separate Darstellung der Herleitungsschritte verzichtet wird. Die Population wird unter der Bezeichnung Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit fibrosierender ILD zusammengefasst.

BSC: Best Supportive Care; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; ILD: Interstitielle Lungenerkrankung (Interstitial Lung Disease); SSc-ILD: Interstitielle Lungenerkrankung bei systemischer Sklerose (Systemic Sclerosis-associated Interstitial Lung Disease)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die Angaben zu notwendigen zusätzlichen GKV-Leistungen wurden der Fachinformation von Ofev[®] entnommen. Gemäß Dossier-Vorlage sollen in den Kosten für zusätzliche Leistungen nur die Leistungen aufgeführt werden, die zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie regelhaft unterschiedlich sind. Es bestehen bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2021a; Gemeinsamer Bundesausschuss, 2021b). Somit sind hierfür anfallende Kosten nicht als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-13 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS-Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
--	--
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Es werden keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen berücksichtigt.

Geben Sie in Tabelle 3-15 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-13 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-14 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population beziehungsweise Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Nintedanib	Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit fibrosierender ILD ^a	--	--
BSC	Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit fibrosierender ILD ^a	--	--
<p>a: Nintedanib ist indiziert zur Behandlung der klinisch signifikanten progredient fibrosierenden ILD sowie SSc-ILD bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren. Die aus dieser Formulierung heraus abzuleitenden Teilanwendungsgebiete A1 (Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit klinisch signifikanten progredient fibrosierenden ILD) und – A2 (Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit SSc-ILD) sind hinsichtlich der Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung identisch, weshalb auf eine separate Darstellung der Herleitungsschritte verzichtet wird. Die Population wird unter der Bezeichnung Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit fibrosierender ILD zusammengefasst.</p> <p>BSC: Best Supportive Care; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; ILD: Interstitielle Lungenerkrankung (Interstitial Lung Disease)</p>			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-16 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie. Weisen Sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit, variierende Behandlungsdauern sowie variierende Verbräuche pro Gabe sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^a
Nintedanib	Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit klinisch signifikanten progredient fibrosierenden ILD (Körpergewicht 13,5-22,9 kg)	15.595,96 €	--	--	15.595,96 €
	Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit klinisch signifikanten progredient fibrosierenden ILD (Körpergewicht 23,0-33,4 kg)	23.393,95 €	--	--	23.393,95 €
	Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit klinisch signifikanten progredient fibrosierenden ILD (Körpergewicht 33,5-57,4 kg)	28.553,83 €	--	--	28.553,83 €
	Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit klinisch signifikanten progredient fibrosierenden ILD	34.999,49 €	--	--	34.999,49 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapeutiekosten pro Patient in Euro ^a
	(Körpergewicht $\geq 57,5$ kg)				
	Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit SSc-ILD (Körpergewicht 13,5-22,9 kg)	15.595,96 €	--	--	15.595,96 €
	Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit SSc-ILD (Körpergewicht 23,0-33,4 kg)	23.393,95 €	--	--	23.393,95 €
	Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit SSc-ILD (Körpergewicht 33,5-57,4 kg)	28.553,83 €	--	--	28.553,83 €
	Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit SSc-ILD (Körpergewicht $\geq 57,5$ kg)	34.999,49 €	--	--	34.999,49 €
BSC	Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit klinisch signifikanten progredient fibrosierenden ILD	Patientenindividuelle Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität			
	Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis	Patientenindividuelle Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität			

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^a
	17 Jahren mit SSc-ILD				
Quelle: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2025b) a: Die Angaben beziehen sich jeweils auf die wirtschaftlichste Therapieoption. BSC: Best Supportive Care; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; ILD: Interstitielle Lungenerkrankung (Interstitial Lung Disease); SSc-ILD: Interstitielle Lungenerkrankung bei systemischer Sklerose (Systemic Sclerosis-associated Interstitial Lung Disease)					

Die 25 mg-Kapseln von Nintedanib (Ofev®) werden in den Packungsgrößen von 60 Kapseln und 120 Kapseln vertrieben, die 100 mg-Kapseln werden in einer Packungsgröße von 60 Kapseln vertrieben und die 150 mg-Kapseln werden in den Packungsgrößen von 30 Kapseln und 60 Kapseln vertrieben. Im Folgenden werden jeweils die wirtschaftlichsten Kosten für jede Körpergewichtsgruppe dargestellt. Bei einer zweimal täglichen Gabe werden den Kindern und Jugendlichen somit pro Jahr folgende Anzahlen an Kapseln verabreicht:

- Körpergewicht von 13,5-22,9 kg (angezeigt sind 2x täglich 50 mg Nintedanib):
 $2 \times 2 \times 365 = 1.460$ Kapseln à 25 mg
- Körpergewicht von 23,0-33,4 kg (angezeigt sind 2x täglich 75 mg Nintedanib):
 $2 \times 3 \times 365 = 2.190$ Kapseln à 25 mg
- Körpergewicht von 33,5-57,4 kg (angezeigt sind 2x täglich 100 mg Nintedanib):
 $2 \times 1 \times 365 = 730$ Kapseln à 100 mg
- Körpergewicht von $\geq 57,5$ kg (angezeigt sind 2x täglich 150 mg Nintedanib):
 $2 \times 1 \times 365 = 730$ Kapseln à 150 mg

Pro Packung entstehen der GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte Kosten von 1.281,86 € (25 mg, 120 Kapseln/ Packung), 2.346,89 € (100 mg, 60 Kapseln/Packung) bzw. 2.876,67 € (150 mg, 60 Kapseln/Packung), sodass sich die entsprechenden folgende Jahrestherapiekosten für die Therapie mit Ofev® pro Patientin bzw. Patient ergeben:

- Körpergewicht von 13,5-22,9 kg: $1.281,86 \text{ € (25 mg, 120 Kapseln)} \times 1.460/120 = 15.595,96 \text{ €}$
- Körpergewicht von 23,0-33,4 kg: $1.281,86 \text{ € (25 mg, 120 Kapseln)} \times 2.190/120 = 23.393,95 \text{ €}$

- Körpergewicht von 33,5-57,4 kg: 2.346,89 € (100 mg, 60 Kapseln) x 730/60 = 28.553,83 €
- Körpergewicht von $\geq 57,5$ kg: 2.876,67 € (150 mg, 60 Kapseln) x 730/60 = 34.999,49 €

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Wie in Abschnitt 3.1 dargelegt, wird von BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet ausgegangen. Darunter wird eine Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. In Ermangelung zugelassener Arzneimittel erfolgen die derzeitigen medikamentösen Therapieansätze zur Behandlung der fibrosierenden chILD überwiegend im Bereich des Off-Label-Use und ohne eine durch Zulassungsbehörden bewertete Evidenzgrundlage (siehe Abschnitt 3.2). Eine Off-Label-Therapie kann in begründeten Fällen eine Behandlungsoption für Patientinnen und Patienten darstellen. Was die Versorgungssituation für Off-Label-Therapien angeht, so ist diese abhängig von der Beantragung durch die Ärztin oder den Arzt und der Bewilligung der Krankenkasse für den jeweiligen Einzelfall.

Als nicht-medikamentöse Behandlung kommen im vorliegenden Anwendungsgebiet physiotherapeutisch begleitete Maßnahmen (z. B. medizinische Trainingstherapie, Ausdauertraining und Atemübungen), die pulmonale Rehabilitation und die Langzeit-Sauerstofftherapie in Betracht, sowie für wenige Patientinnen und Patienten auch die Lungentransplantation. Was die Versorgungssituation für die Lungentransplantation betrifft, so ist diese aufgrund der begrenzten Verfügbarkeit von Spenderorganen limitiert. Dagegen kommen die Physiotherapie, pulmonale Rehabilitation und die Langzeit-Sauerstofftherapie grundsätzlich für alle vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfassten Patientinnen und Patienten infrage. Versorgungsdaten hierfür liegen zwar nicht vor, es wird jedoch nicht von einer Limitation dieser Behandlungsoptionen ausgegangen.

Kontraindikationen, besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Basierend auf der Fachinformation ist Ofev[®] kontraindiziert bei Patienten mit Hypersensitivität gegen Nintedanib, Erdnuss, Soja oder andere Inhaltsstoffe sowie in der Schwangerschaft (Abschnitt 4.3 der Fachinformation). Auch während der Stillzeit soll Nintedanib nicht

eingenommen werden (Abschnitt 4.6 der Fachinformation). Des Weiteren werden besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen genannt (Abschnitt 4.4 der Fachinformation): Nintedanib soll u. a. bei Vorliegen einer schweren pulmonalen Hypertonie nicht angewendet werden. Für Patientinnen und Patienten mit Leberfunktionsstörungen wird eine Anwendung von Nintedanib in den Stadien Child Pugh B und Child Pugh C nicht empfohlen (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2025a).

Zum Anteil an Patientinnen und Patienten mit fibrosierender chILD mit den genannten Unverträglichkeiten in Deutschland stehen keine Angaben zur Verfügung. Nwaru et al. berichten für Kinder und Jugendliche zwischen 6 und 17 Jahren in Europa eine Punktprävalenz für Hypersensitivität gegen Erdnuss von 2,0% (Konfidenzintervall [KI]: 1,8-2,2%) und gegen Soja von 1,3% (KI: 0,8-2,0%) (Nwaru et al., 2014). Zur Anzahl schwangerer Patientinnen in der Zielpopulation stehen keine Daten zur Verfügung. Die Anzahl schwangerer Frauen in Deutschland <18 Jahre ist allerdings sehr gering (Statistisches Bundesamt (Destatis), 2024a).

Versorgungsanteile für Nintedanib (ambulant und stationär)

Es handelt sich bei Nintedanib um eine einfache orale Therapie ohne besondere Anforderungen an die Infrastruktur (Abschnitt 3.4.1). Daher kann mit Ausnahme der Therapieeinstellung aufgrund der komplexen Diagnosesicherung, dem Auftreten von akuten Exazerbationen oder anderen Komplikationen davon ausgegangen werden, dass die Patientinnen und Patienten überwiegend ambulant behandelt werden.

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

Die in Abschnitt 3.3.5 auf die einzelne Patientin bzw. den einzelnen Patienten bezogenen Therapiekosten werden vor allem durch Therapietreue und Dosisintensität beeinflusst. Es ist davon auszugehen, dass sich aufgrund der Schwere der Erkrankung die Einnahme-Compliance im klinischen Alltag ähnlich entwickelt wie unter Studienbedingungen. Dadurch ergeben sich keine nennenswerten Änderungen der beschriebenen Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und gegebenenfalls zu diskutieren. Neben Fachinformationen sind vorrangig evidenzbasierte Leitlinien beziehungsweise diesen zugrunde liegende Studien geeignete Quellen. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum

der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

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

Die Angaben zur Behandlungsdauer (Abschnitt 3.3.1) und zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel Nintedanib (Abschnitt 3.3.2) basieren auf der aktuellen Fachinformation von Ofev® (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2025a).

Grundlagen für die Berechnung der Arzneimittelkosten (Abschnitte 3.3.3 bis 3.3.5) ist die Lauer-Taxe® (Stichtag: 15.12.2024). Es wurden die aktuell gültigen gesetzlichen Rabatte berücksichtigt. Die Berechnung der Therapiekosten erfolgte in Excel (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2025b).

Die Angaben zu den Versorgungsanteilen (Abschnitt 3.3.6) wurden unter Berücksichtigung der Fachinformation (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2025a), des Studienberichts (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2023) sowie weiteren Publikationen erstellt (Nwaru et al., 2014; Statistisches Bundesamt (Destatis), 2024a; Statistisches Bundesamt (Destatis), 2024b).

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. 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.
2. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG 2025a. Fachinformation Ofev®, Stand: Februar 2025.

3. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2025b. Berechnung der Jahrestherapiekosten.
4. 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]
5. 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]
6. Nwaru, B., Hickstein, L., Panesar, S., Roberts, G., Muraro, A., Sheikh, A., et al. 2014. Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*, 69(8), 992-1007.
7. Statistisches Bundesamt (Destatis). 2024a. Daten der Lebendgeborenen nach Altersgruppen der Mütter für die Jahre 2019 bis 2023. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Geburten/Tabellen/lebendgeborene-alter.html> [Zugriff am: 10.09.2024]
8. Statistisches Bundesamt (Destatis). 2024b. Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre. Ergebnisse der 15. koordinierten koordinierte Bevölkerungsvoraus-berechnung (Basis: 31.12.2021). Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online> [Zugriff am: 10.09.2024]

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

Die folgenden Informationen zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Fachinformation von Ofev[®] entnommen (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2025).

Anforderungen an die Diagnostik

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

Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen

Die Behandlung sollte nur von Ärzten begonnen werden, die Erfahrung mit der Behandlung der Erkrankungen haben, für die Ofev[®] zugelassen ist.

Anforderungen an die Infrastruktur, Lagerung und Entsorgung

Ofev[®] darf nicht über 25°C gelagert werden. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Die Haltbarkeit von Ofev[®] beträgt 2 Jahre (25 mg Weichkapseln) bzw. 3 Jahre (100 mg und 150 mg Weichkapseln).

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Anforderungen an die Art der Anwendung und Dauer der Behandlung

Dosierung und Art der Anwendung

Erwachsene: Die Behandlung sollte von Ärzten begonnen werden, die Erfahrung mit der Behandlung der Erkrankungen haben, für die Ofev[®] zugelassen ist.

Kinder und Jugendliche: 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.

Dosierung

Erwachsene

- Idiopathische Lungenfibrose (IPF)

- Andere chronisch fibrosierende interstitielle Lungenerkrankungen (ILDs) mit progredientem Phänotyp
- Interstitielle Lungenerkrankung bei systemischer Sklerose (SSc-ILD)

Die empfohlene Dosis beträgt 150 mg Nintedanib zweimal täglich, die im Abstand von ca. 12 Stunden eingenommen wird.

Die Anwendung der Dosis von 100 mg zweimal täglich wird nur bei Patienten empfohlen, die die Dosis von 150 mg zweimal täglich nicht tolerieren.

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

Dosisanpassungen

Neben einer gegebenenfalls indizierten symptomatischen Therapie können Nebenwirkungen von Ofev[®] (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8) durch Dosisreduktion oder vorübergehende Therapieunterbrechung behandelt werden, bis die spezifische Nebenwirkung so weit abgeklungen ist, dass eine Fortsetzung der Therapie möglich ist. Die Behandlung mit Ofev[®] kann mit der vollen Dosis (150 mg zweimal täglich bei erwachsenen Patienten) oder einer reduzierten Dosis (100 mg zweimal täglich bei erwachsenen Patienten) wiederaufgenommen werden. Falls ein erwachsener Patient 100 mg zweimal täglich nicht verträgt, sollte die Behandlung mit Ofev[®] abgebrochen werden.

Wenn Diarrhoe, Übelkeit und/oder Erbrechen trotz entsprechender unterstützender Therapiemaßnahmen (einschließlich einer antiemetischen Therapie) anhalten, kann eine Dosisreduktion oder eine Unterbrechung der Behandlung erforderlich sein. Die Behandlung kann mit einer reduzierten Dosis (100 mg zweimal täglich bei erwachsenen Patienten) oder der vollen Dosis (150 mg zweimal täglich bei erwachsenen Patienten) wiederaufgenommen werden. Bei anhaltender schwerer Diarrhoe, Übelkeit und/oder Erbrechen trotz symptomatischer Behandlung sollte die Therapie mit Ofev[®] abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Unterbrechungen der Behandlung aufgrund von Erhöhungen der Aspartat-Aminotransferase (AST) oder Alanin-Aminotransferase (ALT) auf $> 3 \times$ oberer Normgrenzwert (ULN, *upper limit of normal*) kann die Behandlung nach Rückgang der Transaminasen auf das Ausgangsniveau mit einer reduzierten Dosis von Ofev[®] (100 mg zweimal täglich bei erwachsenen Patienten) wiederaufgenommen und die Dosis anschließend auf die volle Dosis (150 mg zweimal täglich bei erwachsenen Patienten) erhöht werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Spezielle Empfehlungen zur Dosisreduktion zum Umgang mit Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen sind in Tabelle 3-17 zu finden.

Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren

- Behandlung von klinisch signifikanten progredienten fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen (ILDs)
- Behandlung der interstitieller Lungenerkrankung bei systemischer Sklerose (SSc-ILD)

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 3-17). Die Dosis ist im weiteren Behandlungsverlauf entsprechend dem Gewicht anzupassen.

Tabelle 3-17: 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.		

Besondere Patientengruppen***Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)***

Für ältere Patienten wurden insgesamt keine Unterschiede bezüglich der Sicherheit und Wirksamkeit beobachtet. Bei älteren Patienten ist nicht grundsätzlich eine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten ≥ 75 Jahren kann allerdings zum Umgang mit Nebenwirkungen eine Dosisreduktion erforderlich sein (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Nierenfunktionsstörung

Eine Anpassung der Anfangsdosis bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ist nicht erforderlich. Die Sicherheit, Wirksamkeit und Pharmakokinetik von Nintedanib wurden bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (< 30 ml/min Kreatinin Clearance) nicht untersucht.

Leberfunktionsstörung

Bei erwachsenen Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child Pugh A) beträgt die empfohlene Dosis von Ofev[®] 100 mg zweimal täglich im Abstand von ca. 12 Stunden. Bei pädiatrischen Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child Pugh A) wird eine reduzierte Anfangsdosis empfohlen (siehe Tabelle 3-17). Zur Behandlung von Nebenwirkungen sollte bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child Pugh A) eine Unterbrechung oder ein Absetzen der Therapie in Betracht gezogen werden.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Nintedanib wurden bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit als Child Pugh B und C klassifizierter Leberfunktionsstörung nicht untersucht. Die Behandlung mit Ofev[®] wird bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit mittelschwerer (Child Pugh B) und schwerer (Child Pugh C) Leberfunktionsstörung nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Nintedanib wurden bei pädiatrischen Patienten unter 6 Jahren nicht untersucht. Daher wird die Behandlung von Kindern unter 6 Jahren mit Nintedanib nicht empfohlen. Nintedanib wurde nicht bei Patienten mit einem Gewicht von unter 13,5 kg untersucht und wird daher bei dieser Population nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Art der Anwendung

Ofev[®] ist zum Einnehmen. Die Kapseln sollten zu einer Mahlzeit eingenommen werden; sie sollten im Ganzen mit Wasser geschluckt und nicht zerkaut werden. Die Kapsel darf nicht geöffnet oder zerkleinert werden (siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation). Ofev[®]-Kapseln können mit einer kleinen Menge (ein Teelöffel) kalter oder auf Raumtemperatur gebrachter weicher Nahrung wie Apfelmus oder Schokoladenpudding eingenommen werden und müssen sofort unzerkaut geschluckt werden, um sicherzustellen, dass die Kapsel intakt bleibt.

Gegenanzeigen

- Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation)

- Überempfindlichkeit gegen Nintedanib, Erdnuss oder Soja oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Kurz- oder Langfristige Überwachungs- und Vorsichtsmaßnahmen

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Diarrhoe

In den klinischen Studien war Diarrhoe die häufigste gastrointestinale Nebenwirkung (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die Nebenwirkung war bei den meisten Patienten von leichter bis mittelschwerer Intensität und trat in den ersten 3 Behandlungsmonaten auf.

Nach Markteinführung wurden schwerwiegende Fälle von Diarrhoe, die zu Dehydratation und Elektrolytstörungen führten, berichtet. Die Patienten sollten bei den ersten Anzeichen mit ausreichender Flüssigkeitszufuhr und Antidiarrhoika, z. B. Loperamid, behandelt werden; die Diarrhoe kann eine Dosisreduktion oder Unterbrechung der Behandlung erfordern. Die Behandlung mit Ofev[®] kann mit einer reduzierten Dosis oder der vollen Dosis wiederaufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.2). Bei anhaltender schwerer Diarrhoe trotz symptomatischer Behandlung sollte die Therapie mit Ofev[®] abgebrochen werden.

Übelkeit und Erbrechen

Übelkeit und Erbrechen waren häufig berichtete gastrointestinale Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Bei den meisten Patienten, die an Übelkeit und Erbrechen litten, waren diese Ereignisse von leichter bis mittelschwerer Intensität. In klinischen Studien führte Übelkeit bei bis zu 2,1% der Patienten zum Abbruch der Behandlung mit Ofev[®], und Erbrechen führte bei bis zu 1,4% der Patienten zum Abbruch der Behandlung mit Ofev[®].

Wenn die Symptome trotz entsprechender unterstützender Therapiemaßnahmen (einschließlich einer antiemetischen Therapie) anhalten, kann eine Dosisreduktion oder eine Unterbrechung der Behandlung erforderlich sein. Die Behandlung kann mit einer reduzierten Dosis oder der vollen Dosis wiederaufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.2 „Dosisanpassungen“). Bei anhaltenden schweren Symptomen sollte die Therapie mit Ofev[®] abgebrochen werden.

Leberfunktion

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ofev[®] wurden bei Patienten mit mittelschwerer (Child Pugh B) und schwerer (Child Pugh C) Leberfunktionsstörung nicht untersucht. Daher wird die Behandlung mit Ofev[®] bei solchen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2). Aufgrund erhöhter Exposition kann das Risiko für Nebenwirkungen bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child Pugh A) erhöht sein. Erwachsene Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child Pugh A) sollten mit einer reduzierten Dosis von Ofev[®] behandelt werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2 der Fachinformation).

Bei der Behandlung mit Nintedanib wurden Fälle arzneimittelbedingter Leberschäden beobachtet, darunter Fälle schwerer Leberschäden mit tödlichem Verlauf. Die meisten hepatischen Ereignisse traten innerhalb der ersten drei Behandlungsmonate auf. Daher sollten die Lebertransaminasen- und Bilirubinspiegel vor Beginn und im ersten Monat einer Behandlung mit Ofev[®] überprüft werden. Danach sollten Patienten in den darauffolgenden zwei

Behandlungsmonaten in regelmäßigen Abständen und anschließend periodisch (z. B. bei jedem Patientenbesuch oder wenn klinisch indiziert) überprüft werden.

Erhöhungen der Leberenzyme (ALT, AST, alkalische Phosphatase [AP] im Blut, Gamma-Glutamyltransferase [GGT], siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation) und des Bilirubins waren in den meisten Fällen nach Dosisreduktion oder Unterbrechung der Therapie reversibel. Wenn Transaminaseerhöhungen (AST oder ALT) von $> 3 \times \text{ULN}$ gemessen werden, wird eine Dosisreduktion oder Unterbrechung der Therapie mit Ofev[®] empfohlen, und der Patient sollte engmaschig überwacht werden. Nach Rückgang der Transaminasen auf das Ausgangsniveau kann die Behandlung mit Ofev[®] in der vollen Dosis wiederaufgenommen oder zunächst wieder mit einer reduzierten Dosis begonnen werden, die anschließend auf die volle Dosis erhöht werden kann (siehe Abschnitt 4.2 „Dosisanpassungen“). Bei jeglichen Erhöhungen von Leberwerten, die mit klinischen Anzeichen oder Symptomen eines Leberschadens, z. B. Gelbsucht, einhergehen, sollte die Behandlung mit Ofev[®] dauerhaft abgesetzt werden. Andere Ursachen der Leberenzym erhöhungen sollten abgeklärt werden.

Erwachsene Patienten mit geringem Körpergewicht ($< 65 \text{ kg}$), Patienten asiatischer Herkunft und Frauen haben ein höheres Risiko für eine Erhöhung der Leberenzyme. Die Plasmaspiegel von Nintedanib stiegen linear mit dem Patientenalter an, was ebenfalls zu einem höheren Risiko der Entwicklung von Leberenzym erhöhungen führen kann (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Bei Patienten mit diesen Risikofaktoren wird eine engmaschige Überwachung empfohlen.

Nierenfunktion

Bei der Anwendung von Nintedanib wurde über Fälle von Nierenfunktionsstörungen bzw. Nierenversagen berichtet, von denen einige tödlich verliefen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Während der Therapie mit Nintedanib sollten die Patienten überwacht werden, insbesondere solche Patienten, die Risikofaktoren für eine Nierenfunktionsstörung bzw. ein Nierenversagen aufweisen. Bei einer Nierenfunktionsstörung bzw. einem Nierenversagen ist eine Anpassung der Therapie in Erwägung zu ziehen (siehe Abschnitt 4.2 „Dosisanpassungen“).

Blutungen

Eine Hemmung des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktorrezeptors (vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR) ist möglicherweise mit einem erhöhten Blutungsrisiko verbunden.

Patienten mit bekanntem Blutungsrisiko, einschließlich Patienten mit erblich bedingter Blutungsneigung oder Patienten, die eine Vollantikoagulation erhalten, wurden in den klinischen Studien nicht eingeschlossen. Nach Markteinführung wurden nicht schwerwiegende und schwerwiegende Blutungsereignisse, von denen einige tödlich verliefen, berichtet (einschließlich Patienten mit oder ohne Behandlung mit Antikoagulanzen oder anderen Arzneimitteln, die Blutungen hervorrufen könnten). Daher sollten diese Patienten nur dann mit Ofev[®] behandelt werden, wenn der voraussichtliche Nutzen das mögliche Risiko überwiegt.

Arterielle thromboembolische Ereignisse

Patienten mit kürzlich aufgetretenem Myokardinfarkt oder Schlaganfall wurden von den klinischen Studien ausgeschlossen.

In den klinischen Studien mit erwachsenen Patienten wurde über arterielle thromboembolische Ereignisse selten berichtet (in INPULSIS[®] 2,5% unter Ofev[®] bzw. 0,7% unter Placebo; in INBUILD[®] 0,9% unter Ofev[®] bzw. 0,9% unter Placebo und in SENSICIS[®] 0,7% unter Ofev[®] bzw. 0,7% unter Placebo). In den INPULSIS[®] Studien erlitt in der Ofev[®]-Gruppe ein höherer Prozentsatz der Patienten (1,6%) einen Myokardinfarkt als in der Placebogruppe (0,5%), wohingegen unerwünschte Ereignisse, die auf eine ischämische Herzerkrankung deuten, zwischen der Ofev[®]- und der Placebogruppe ausgeglichen waren. In der INBUILD[®] Studie war die Häufigkeit von Myokardinfarkten gering: 0,9% unter Ofev[®] und 0,9% unter Placebo. In der SENSICIS[®] Studie wurde Myokardinfarkt in der Placebogruppe mit geringer Häufigkeit (0,7%) und in der Ofev[®]-Gruppe nicht beobachtet.

Vorsicht ist geboten bei der Behandlung von Patienten mit einem höheren kardiovaskulären Risiko, einschließlich bekannter koronarer Herzkrankheit. Eine Behandlungsunterbrechung sollte bei Patienten in Betracht gezogen werden, die Anzeichen oder Symptome einer akuten myokardialen Ischämie entwickeln.

Aneurysmen und Arteriendissektionen

Die Verwendung von vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (vascular endothelial growth factor, VEGF) Signalweg-Hemmern bei Patienten mit oder ohne Hypertonie kann die Entstehung von Aneurysmen und/oder Arteriendissektionen begünstigen. Vor Beginn der Behandlung mit Ofev[®] sollte dieses Risiko bei Patienten mit Risikofaktoren wie Hypertonie oder Aneurysmen in der Vorgeschichte sorgfältig abgewogen werden.

Venöse Thromboembolie

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

Gastrointestinale Perforationen

In den klinischen Studien mit erwachsenen Patienten kam es bei bis zu 0,3% der Patienten in beiden Behandlungsgruppen zu einer Perforation. Bedingt durch den Wirkmechanismus von Nintedanib könnten Patienten ein erhöhtes Risiko für gastrointestinale Perforationen haben. Nach Markteinführung wurden Fälle von gastrointestinalen Perforationen und Fälle von ischämischer Kolitis berichtet, von denen einige tödlich verliefen. Besondere Vorsicht ist bei der Behandlung von Patienten mit vorangegangenen abdominalchirurgischen Eingriffen, früheren Magengeschwüren, Divertikulose oder bei gleichzeitiger Behandlung mit Corticosteroiden oder nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) geboten. Mit der Einnahme von Ofev[®] sollte frühestens 4 Wochen nach einer Bauchoperation begonnen werden. Die Therapie mit Ofev[®] sollte bei Patienten, die eine gastrointestinale Perforation oder ischämische Kolitis entwickeln, dauerhaft abgesetzt werden. In Ausnahmefällen kann die Behandlung mit

Ofev[®] nach vollständigem Abklingen der ischämischen Kolitis sowie sorgfältiger Beurteilung des Zustands des Patienten und anderer Risikofaktoren wiederaufgenommen werden.

Nephrotische Proteinurie und thrombotische Mikroangiopathie

Nach der Markteinführung wurden sehr wenige Fälle von nephrotischer Proteinurie mit oder ohne Beeinträchtigung der Nierenfunktion gemeldet. Die histologischen Befunde stimmten in Einzelfällen mit einer glomerulären Mikroangiopathie mit oder ohne Thrombenbildung überein. Nach Absetzen von Ofev[®] waren die Symptome reversibel, wobei in einigen Fällen eine anhaltende Proteinurie beobachtet wurde. Eine Behandlungsunterbrechung sollte bei Patienten in Betracht gezogen werden, die Anzeichen oder Symptome eines nephrotischen Syndroms entwickeln.

Die Anwendung von VEGF Signalweg-Hemmern wurde mit einer thrombotischen Mikroangiopathie (TMA) assoziiert, einschließlich sehr weniger Fallberichte für Nintedanib. Sollten bei einem Patienten, der Nintedanib erhält, mit einer TMA in Verbindung stehende Laborwerte oder klinische Befunde auftreten, ist die Behandlung mit Nintedanib abzusetzen und eine eingehende Untersuchung auf TMA durchzuführen.

Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom (PRES)

Nach der Markteinführung wurden einige Fälle von posteriorem reversiblen Enzephalopathiesyndrom (PRES) gemeldet.

PRES ist eine neurologische Erkrankung (bestätigt mittels Magnetresonanztomographie), bei der Kopfschmerzen, Hypertonie, visuelle Störungen, Krämpfe, Lethargie, Verwirrtheit und andere visuelle sowie neurologische Störungen auftreten können, und die tödlich verlaufen kann. PRES wurde auch unter anderen VEGF-Inhibitoren berichtet.

Bei Verdacht auf ein PRES muss die Behandlung mit Nintedanib abgesetzt werden. Zur Wiederaufnahme der Nintedanib-Therapie bei Patienten, die zuvor ein PRES hatten, liegen keine Daten vor und die Entscheidung darüber obliegt dem behandelnden Arzt.

Hypertonie

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

Pulmonale Hypertonie

Die Daten zur Anwendung von Ofev[®] bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie sind begrenzt.

Patienten mit signifikanter pulmonaler Hypertonie (Herzindex ≤ 2 l/min/m², parenteral verabreichtes Epoprostenol/Treprostinil oder signifikante Rechtsherzinsuffizienz) waren von der INBUILD[®] und der SENSICIS[®] Studie ausgeschlossen.

Ofev[®] sollte bei Patienten mit schwerer pulmonaler Hypertonie nicht angewendet werden. Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer pulmonaler Hypertonie wird eine engmaschige Überwachung empfohlen.

Komplikationen bei der Wundheilung

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

Gleichzeitige Gabe mit Pirfenidon

In einer speziellen Pharmakokinetik (PK)-Studie wurde die gleichzeitige Behandlung mit Nintedanib und Pirfenidon bei Patienten mit IPF untersucht. Basierend auf diesen Ergebnissen gibt es keine Hinweise auf eine relevante pharmakokinetische Arzneimittelwechselwirkung zwischen Nintedanib und Pirfenidon, wenn diese in Kombination verabreicht wurden (siehe Abschnitt 5.2). Da die Sicherheitsprofile der beiden Arzneimittel ähnlich sind, ist mit weiteren Nebenwirkungen, einschließlich gastrointestinalen und hepatischen unerwünschten Ereignissen, zu rechnen. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis der gleichzeitigen Behandlung mit Pirfenidon wurde nicht ermittelt.

Wirkung auf das QT-Intervall

Im klinischen Studienprogramm wurden unter Nintedanib keine Anzeichen einer QT-Verlängerung beobachtet (Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Da einige andere Tyrosinkinaseinhibitoren bekanntlich eine Wirkung auf das QT-Intervall ausüben, ist bei der Gabe von Nintedanib an Patienten, die eine QTc-Verlängerung entwickeln können, Vorsicht geboten.

Allergische Reaktion

Diätetische Sojaprodukte sind bekannt dafür, dass sie bei Personen mit einer Sojaallergie allergische Reaktionen einschließlich einer schweren Anaphylaxie verursachen (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation). Patienten mit bekannter Allergie gegen Erdnussprotein haben ein erhöhtes Risiko für schwere Reaktionen auf Sojapräparate.

Kinder und Jugendliche

Zur Anwendung von Nintedanib bei pädiatrischen Patienten liegen Daten lediglich zu einer kleinen Untergruppe von fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen vor (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Diese Untergruppe deckt im Zusammenhang mit einer progredient fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankung bei pädiatrischen Patienten nicht alle Ätiologien ab.

Bei pädiatrischen Patienten besteht eine größere Unsicherheit bezüglich des Ausmaßes des Behandlungserfolgs als bei Erwachsenen.

Die oben für erwachsene Patienten aufgeführten Vorsichtsmaßnahmen müssen auch bei pädiatrischen Patienten befolgt werden.

Spezielle Empfehlungen zur Dosisreduktion bei Kindern und Jugendlichen, siehe Tabelle 3-17.

Besonderheiten bei Kindern und Jugendlichen sind wie folgt:

Knochenentwicklung und Wachstum

In präklinischen Studien wurden reversible Änderungen an den epiphysären Wachstumsfugen beobachtet (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). In der pädiatrischen klinischen Studie wurden während der Gabe von Nintedanib keine signifikanten Verminderungen der Wachstumsrate beobachtet. Allerdings sind keine Daten zur Langzeitsicherheit bei pädiatrischen Patienten verfügbar.

Das Wachstum muss regelmäßig kontrolliert werden und es wird empfohlen bei Patienten mit offenen Epiphysenfugen jährlich ein bildgebendes Verfahren zur Bewertung der Änderungen an den epiphysären Wachstumsfugen durchzuführen. Eine Behandlungsunterbrechung sollte bei Patienten in Betracht gezogen werden, die Anzeichen von Wachstumsstörungen oder Änderungen an den epiphysären Wachstumsfugen entwickeln.

Störungen bei der Zahnentwicklung

In präklinischen Studien wurden Störungen der Zahnentwicklung beobachtet (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). In der pädiatrischen klinischen Studie hat sich das Risiko von Zahnentwicklungsstörungen nicht bestätigt.

Als Vorsichtsmaßnahme müssen regelmäßig in Abständen von spätestens 6 Monaten Zahnuntersuchungen durchgeführt werden bis die Zahnentwicklung abgeschlossen ist.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen

Überdosierung

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

Interaktionen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Interaktionen

P-Glykoprotein (P-gp)

Nintedanib ist ein P-gp-Substrat (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Die gleichzeitige Gabe des starken P-gp Inhibitors Ketoconazol erhöhte die Plasmaspiegel von Nintedanib in

einer speziellen Arzneimittelwechselwirkungsstudie auf das 1,61 Fache bezogen auf die AUC und auf das 1,83 Fache bezogen auf C_{max}. In einer Arzneimittelwechselwirkungsstudie mit dem starken P-gp-Induktor Rifampicin sanken die Plasmaspiegel von Nintedanib auf 50,3% bezogen auf die AUC und auf 60,3% bezogen auf C_{max} bei gleichzeitiger Gabe mit Rifampicin im Vergleich zur alleinigen Gabe von Nintedanib. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Ofev[®] können starke P-gp Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Erythromycin oder Ciclosporin) die Plasmaspiegel von Nintedanib erhöhen. In solchen Fällen sollten die Patienten engmaschig auf die Verträglichkeit von Nintedanib überwacht werden. Bei Nebenwirkungen kann eine Unterbrechung, Dosisreduktion oder ein Absetzen der Therapie mit Ofev[®] erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

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

Cytochrom (CYP)-Enzyme

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

Gleichzeitige Gabe mit anderen Arzneimitteln

Die gleichzeitige Gabe von Nintedanib und oralen hormonellen Kontrazeptiva hatte keinen nennenswerten Einfluss auf die Pharmakokinetik der oralen hormonellen Kontrazeptiva (siehe Abschnitt 5.2).

Die gleichzeitige Gabe von Nintedanib und Bosentan hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Nintedanib (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption

Nintedanib kann beim Menschen fetale Schäden verursachen (siehe Abschnitt 5.3). Frauen im gebärfähigen Alter sollten darauf hingewiesen werden, während der Behandlung mit Ofev[®] eine Schwangerschaft zu vermeiden und zu Beginn, während der Behandlung und bis mindestens 3 Monate nach der letzten Dosis von Ofev[®] sehr zuverlässige Verhütungsmethoden anzuwenden. Nintedanib hat keinen nennenswerten Einfluss auf die Plasmaspiegel von Ethinylestradiol und Levonorgestrel (siehe Abschnitt 5.2). Die Wirksamkeit oraler hormoneller Kontrazeptiva kann bei Erbrechen und/oder Diarrhoe sowie anderen Zuständen mit beeinträchtigter Resorption vermindert sein. Frauen, die orale hormonelle Kontrazeptiva

einnehmen und bei denen solche Zustände auftreten, sollte geraten werden, eine andere sehr zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Ofev® bei Schwangeren vor. Präklinische tierexperimentelle Studien haben jedoch für diesen Wirkstoff eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Da Nintedanib auch beim Menschen fetale Schäden verursachen kann, darf es während der Schwangerschaft nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation). Vor der Behandlung mit Ofev® muss ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden, der während der Behandlung gegebenenfalls wiederholt wird.

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

Wenn die Patientin während der Behandlung mit Ofev® schwanger wird, ist die Behandlung abzubrechen und die Patientin sollte über die potenzielle Gefahr für den Fetus aufgeklärt werden.

Stillzeit

Es gibt keine Informationen darüber, ob Nintedanib und seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen.

Präklinische Studien haben gezeigt, dass kleine Mengen von Nintedanib und seiner Metaboliten ($\leq 0,5\%$ der verabreichten Dosis) in die Milch von säugenden Ratten übergingen. Ein Risiko für Neugeborene/Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen soll während der Behandlung mit Ofev® unterbrochen werden.

Fertilität

Präklinische Untersuchungen ergaben keine Hinweise auf eine Beeinträchtigung der männlichen Fertilität (siehe Abschnitt 5.3). Studien zur subchronischen und chronischen Toxizität bei Ratten ergaben keine Hinweise auf eine Beeinträchtigung der weiblichen Fertilität bei einer systemischen Exposition, die mit der Exposition der maximal empfohlenen Humandosis (maximum recommended human dose, MRHD) von 150 mg zweimal täglich vergleichbar war (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In klinischen Studien und laut Daten, die nach Markteinführung erhoben wurden, waren die häufigsten im Zusammenhang mit der Anwendung von Nintedanib berichteten Nebenwirkungen unter anderem Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen, Abdominalschmerz, Appetitverlust, Gewichtsverlust und erhöhte Leberenzyme.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Tabelle 3-18 ist eine Zusammenfassung der Nebenwirkungen nach MedDRA-Systemorganklassen (SOC) und ihrer Häufigkeit gemäß folgender Kategorien:

sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), sehr selten ($< 1/10\ 000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 3-18: Zusammenfassung der Nebenwirkungen nach Häufigkeitskategorie

Häufigkeit			
Systemorganklasse Preferred Term	Idiopathische Lungenfibrose	Andere chronische progredient fibrosierendeILDs	Interstitielle Lungenerkrankung bei systemischer Sklerose
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			
Thrombozytopenie	Gelegentlich	Gelegentlich	Gelegentlich
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
Gewichtsabnahme	Häufig	Häufig	Häufig
Appetit vermindert	Häufig	Sehr häufig	Häufig
Dehydratation	Gelegentlich	Gelegentlich	Nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems			
Kopfschmerzen	Häufig	Häufig	Häufig
Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom	Nicht bekannt	Nicht bekannt	Nicht bekannt
Herzerkrankungen			
Myokardinfarkt	Gelegentlich	Gelegentlich	Nicht bekannt
Gefäßerkrankungen			
Blutung (siehe Abschnitt 4.4)	Häufig	Häufig	Häufig
Hypertonie	Gelegentlich	Häufig	Häufig
Aneurysmen und Arteriendissektionen	Nicht bekannt	Nicht bekannt	Nicht bekannt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Diarrhoe	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Übelkeit	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Abdominalschmerz	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Erbrechen	Häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Pankreatitis	Gelegentlich	Gelegentlich	Nicht bekannt
Kolitis	Gelegentlich	Gelegentlich	Gelegentlich
Leber- und Gallenerkrankungen			
Arzneimittelbedingter Leberschaden	Gelegentlich	Häufig	Gelegentlich

Häufigkeit			
Systemorganklasse Preferred Term	Idiopathische Lungenfibrose	Andere chronische progredient fibrosierende ILDs	Interstitielle Lungenerkrankung bei systemischer Sklerose
Leberenzym erhöht	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Alanin-Aminotransferase (ALT) erhöht	Häufig	Sehr häufig	Häufig
Aspartat-Aminotransferase (AST) erhöht	Häufig	Häufig	Häufig
Gamma-Glutamyltransferase (GGT) erhöht	Häufig	Häufig	Häufig
Hyperbilirubinämie	Gelegentlich	Gelegentlich	Nicht bekannt
Alkalische Phosphatase (AP) im Blut erhöht	Gelegentlich	Häufig	Häufig
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			
Ausschlag	Häufig	Häufig	Gelegentlich
Pruritus	Gelegentlich	Gelegentlich	Gelegentlich
Alopezie	Gelegentlich	Gelegentlich	Nicht bekannt
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			
Nierenversagen	Nicht bekannt	Gelegentlich	Gelegentlich
Proteinurie	Gelegentlich	Gelegentlich	Nicht bekannt

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Diarrhoe

In klinischen Studien (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation) war Diarrhoe das am häufigsten berichtete gastrointestinale Ereignis. Bei den meisten Patienten war das Ereignis von leichter bis mittelschwerer Intensität. Mehr als zwei Drittel der Patienten, die Diarrhoe hatten, berichteten, dass diese bereits während der ersten drei Behandlungsmonate erstmals aufgetreten war. Bei den meisten Patienten wurde sie mit Antidiarrhoika, Dosisreduktion oder Behandlungsunterbrechung behandelt (siehe Abschnitt 4.4). Tabelle 3 enthält eine Übersicht über die berichteten Ereignisse von Diarrhoe in den klinischen Studien:

Tabelle 3-19: Diarrhoe in den klinischen Studien über 52 Wochen

	INPULSIS®		INBUILD®		SENSCIS®	
	Placebo	Ofev®	Placebo	Ofev®	Placebo	Ofev®
Diarrhoe	18,4%	62,4%	23,9%	66,9%	31,6%	75,7%
Schwere Diarrhoe	0,5%	3,3%	0,9%	2,4%	1,0%	4,2%
Diarrhoe mit nachfolgender Dosisreduktion von Ofev®	0%	10,7%	0,9%	16,0%	1,0%	22,2%

	INPULSIS®		INBUILD®		SENSCIS®	
	Placebo	Ofev®	Placebo	Ofev®	Placebo	Ofev®
Diarrhoe mit nachfolgendem Absetzen von Ofev®	0,2%	4,4%	0,3%	5,7%	0,3%	6,9%

Erhöhte Leberenzyme

In den INPULSIS®-Studien wurden Leberenzym erhöhungen (siehe Abschnitt 4.4) bei 13,6% der mit Ofev® und 2,6% der mit Placebo behandelten Patienten berichtet. In der INBUILD®-Studie wurden Leberenzym erhöhungen bei 22,6% der mit Ofev® und 5,7% der mit Placebo behandelten Patienten berichtet. In der SENSCIS®-Studie wurden Leberenzym erhöhungen bei 13,2% der mit Ofev® und 3,1% der mit Placebo behandelten Patienten berichtet. Erhöhungen der Leberenzyme waren reversibel und nicht mit einer klinisch manifesten Lebererkrankung assoziiert.

Weitere Informationen zu besonderen Patientengruppen, empfohlenen Maßnahmen und Dosisanpassungen bei Diarrhoe und Erhöhung der Leberenzyme finden Sie zusätzlich in Abschnitt 4.4 bzw. 4.2 der Fachinformation.

Blutungen

In klinischen Studien war der Prozentsatz der Patienten, bei denen es zu Blutungen kam, bei mit Ofev® behandelten Patienten geringfügig höher oder zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar (in INPULSIS® 10,3% unter Ofev® bzw. 7,8% unter Placebo; in INBUILD® 11,1% unter Ofev® bzw. 12,7% unter Placebo; in SENSCIS® 11,1% unter Ofev® bzw. 8,3% unter Placebo). Nicht schwerwiegende Epistaxis stellte das am häufigsten berichtete Blutungsereignis dar. Schwerwiegende Blutungsereignisse traten in beiden Behandlungsgruppen mit geringer Häufigkeit auf (in INPULSIS® 1,3% unter Ofev® bzw. 1,4% unter Placebo; in INBUILD® 0,9% unter Ofev® bzw. 1,5% unter Placebo; in SENSCIS® 1,4% unter Ofev® bzw. 0,7% unter Placebo).

Nach der Markteinführung berichtete Blutungsereignisse umfassen u. a. das gastrointestinale, respiratorische und zentralnervöse Organsystem, wobei gastrointestinale Blutungen am häufigsten sind (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Proteinurie

In klinischen Studien war der Prozentsatz der Patienten, bei denen es zu Proteinurie kam, niedrig und zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar (in INPULSIS® 0,8% unter Ofev® bzw. 0,5% unter Placebo; in INBUILD® 1,5% unter Ofev® bzw. 1,8% unter Placebo; in SENSCIS® 1,0% unter Ofev® bzw. 0,0% unter Placebo). Aus klinischen Studien liegen keine Berichte über das Auftreten eines nephrotischen Syndroms vor. Nach der Markteinführung wurden sehr wenige Fälle von nephrotischer Proteinurie mit oder ohne Beeinträchtigung der Nierenfunktion gemeldet. Die histologischen Befunde stimmten in Einzelfällen mit einer glomerulären Mikroangiopathie mit oder ohne Thrombenbildung überein. Nach Absetzen von Ofev® waren die Symptome reversibel, wobei in einigen Fällen eine anhaltende Proteinurie beobachtet wurde. Eine Behandlungsunterbrechung sollte bei Patienten in Betracht gezogen

werden, die Anzeichen oder Symptome eines nephrotischen Syndroms entwickeln (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Kinder und Jugendliche

Es gibt nur begrenzt Sicherheitsdaten für Nintedanib bei Kindern und Jugendlichen.

In einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie über 24 Wochen, an die eine unverblindete Behandlung unterschiedlicher Dauer mit Nintedanib anschloss, wurden insgesamt 39 Patienten im Alter von 6 bis 17 Jahren behandelt (siehe Abschnitt 5.1). Übereinstimmend mit dem bekannten Sicherheitsprofil von erwachsenen Patienten mit IPF, anderen chronischen fibrosierenden ILDs mit progressivem Phänotyp und SSc ILD waren die häufigsten berichteten Nebenwirkungen unter Nintedanib während der placebokontrollierten Phase Diarrhoe (38,5%), Erbrechen (26,9%), Übelkeit (19,2%), Abdominalschmerz (19,2%) und Kopfschmerzen (11,5%).

Unter Nintedanib berichtete Leber- und Gallenerkrankungen während der placebokontrollierten Phase waren Leberschaden (3,8%) und erhöhter Leberfunktionstest (3,8%). Aufgrund der begrenzten Daten ist nicht sicher, ob das Risiko für arzneimittelbedingte Leberschäden bei Kindern ähnlich ist wie bei Erwachsenen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Aufgrund präklinischer Befunde wurden in der pädiatrischen klinischen Studie die Knochen, das Wachstum und die Zahnentwicklung hinsichtlich potenzieller Gefährdung überwacht (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.3 der Fachinformation).

Der Anteil der Patienten mit behandlungsbedingten pathologischen Befunden in der epiphysären Wachstumsfuge, der in Woche 24 in allen Behandlungsgruppen vergleichbar war (7,7% in beiden Behandlungsgruppen). Bis Woche 52 betrug der Anteil der Patienten mit pathologischen Befunden unter Nintedanib/Nintedanib: 11,5% und unter Placebo/Nintedanib: 15,4%.

Der Anteil der Patienten mit behandlungsbedingten pathologischen Befunden bei Zahn- oder bildgebenden Untersuchungen, der bis Woche 24 in der Nintedanib-Gruppe bei 46,2% und in der Placebogruppe bei 38,5% lag. Bis Woche 52 betrug der Anteil der Patienten mit pathologischen Befunden unter Nintedanib/Nintedanib: 50,0% und unter Placebo/Nintedanib: 46,2%.

Es sind keine Daten zur Langzeitsicherheit bei pädiatrischen Patienten verfügbar. Es bestehen Unklarheiten bezüglich der potenziellen Auswirkungen auf das Wachstum, die Zahnentwicklung, die Pubertät und das Risiko für Leberschäden.

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

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

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Es bestehen keine von der Fachinformation abweichenden Anforderungen für eine qualitätsgesicherte Anwendung (European Medicines Agency, 2025).

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

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

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

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Ein Annex IV zum European Public Assessment Report (EPAR) liegt nicht vor. In Annex II D des EPAR wird hinsichtlich der Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels auf den Risk-Management-Plan (RMP) verwiesen. Die Maßnahmen zur Risikominimierung, die in der Zusammenfassung des RMP beschrieben und im EPAR veröffentlicht sind, werden zusammenfassend in Abschnitt 3.4.4 dargestellt (European Medicines Agency, 2025).

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

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

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan (RMP)

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans

beschrieben und im EPAR veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der RMP ist Bestandteil der Zulassungsunterlagen und sieht folgende Maßnahmen zur Risikominimierung vor (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2024; European Medicines Agency, 2025):

Für die wichtigsten ermittelten Sicherheitsbedenken bei der Anwendung von Nintedanib sieht der RMP Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung vor (routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten) sowie eine Kennzeichnung in den entsprechenden Abschnitten der Fachinformation.

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

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

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Wichtige identifizierte Risiken		
Leberenzym- und Bilirubinerhöhung inklusive arzneimittelinduzierte Leberschäden (DILI)	<p><i>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • SmPC Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8; Packungsbeilage Abschnitte 2 und 4 • Empfehlung zur Durchführung von Lebertests vor Beginn der Behandlung und zur regelmäßigen Überwachung während der Behandlung. • Empfehlung zur Dosisreduktion oder Unterbrechung der Behandlung, falls erforderlich, oder zur endgültigen Beendigung der Behandlung im Falle klinischer Anzeichen oder Symptome einer Leberschädigung. • Verordnung auf Verschreibung • Die Behandlung mit Ofev® sollte nur von Ärzten begonnen werden, die Erfahrung mit der Diagnose und Behandlung der jeweiligen Indikationen haben <p><i>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</i> keine</p>	<p><i>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Erfassung unerwünschter Arzneimittelwirkungen und Signalerkennung hinausgehen:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Erfassungsbogen zur Nachverfolgung von UE <p><i>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</i> Studie 1199-0378 (finaler Report, 12. Januar 2026), in pädiatrischer Population</p>

Blutungen	<p><i>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • SmPC Abschnitte 4.4 und 4.8; Packungsbeilage Abschnitte 2 und 4 • Verordnung auf Verschreibung • Die Behandlung mit Ofev® sollte nur von Ärzten begonnen werden, die Erfahrung mit der Diagnose und Behandlung der jeweiligen Indikationen haben <p><i>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</i> keine</p>	<p><i>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Erfassung unerwünschter Arzneimittelwirkungen und Signal-erkennung hinausgehen:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Erfassungsbogen zur Nachverfolgung von UE (für Blutungsereignisse, die durch den Meldenden nach GVP als schwerwiegend definiert sind, die als IME gelistet sind oder bei denen aufgrund unzureichender Eingangsinformationen die Abschätzung der Schwerwiegendheit nicht möglich ist)
Myokardinfarkt	<p><i>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • SmPC Abschnitte 4.4 und 4.8; Packungsbeilage Abschnitte 2 und 4 • Verordnung auf Verschreibung • Die Behandlung mit Ofev® sollte nur von Ärzten begonnen werden, die Erfahrung mit der Diagnose und Behandlung der jeweiligen Indikationen haben <p><i>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</i> keine</p>	<p><i>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Erfassung unerwünschter Arzneimittelwirkungen und Signal-erkennung hinausgehen:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Erfassungsbogen zur Nachverfolgung von unerwünschten Ereignissen (Hinweis: Einheitlicher Erfassungsbogen für alle arteriellen thromboembolischen Ereignisse)
Gewichtsverlust in der pädiatrischen Population	<p><i>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • SmPC Abschnitte 4.2 und 4.8; Packungsbeilage Abschnitte 3 und 4 • Verordnung auf Verschreibung • Die Behandlung mit Ofev® sollte nur von Ärzten begonnen werden, die Erfahrung mit der Diagnose und Behandlung der jeweiligen Indikationen haben <p><i>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</i> keine</p>	<p><i>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Erfassung unerwünschter Arzneimittelwirkungen und Signal-erkennung hinausgehen:</i> keine</p> <p><i>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</i> Studie 1199-0378 (finaler Report, 12. Januar 2026)</p>
Wichtige potenzielle Risiken		
Venöse Thromboembolie	<p><i>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • SmPC Abschnitt 4.4; Packungsbeilage Abschnitt 2 • Verordnung auf Verschreibung • Die Behandlung mit Ofev® sollte nur von Ärzten begonnen werden, die Erfahrung mit der Diagnose und Behandlung der jeweiligen Indikationen haben 	keine

	<p><i>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</i> keine</p>	
Arterielle Thromboembolien außer Myokardinfarkt	<p><i>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • SmPC Abschnitt 4.4; Packungsbeilage Abschnitt 2 • Verordnung auf Verschreibung • Die Behandlung mit Ofev® sollte nur von Ärzten begonnen werden, die Erfahrung mit der Diagnose und Behandlung der jeweiligen Indikationen haben <p><i>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</i> keine</p>	<p><i>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Erfassung unerwünschter Arzneimittelwirkungen und Signalerkennung hinausgehen:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Erfassungsbogen zur Nachverfolgung von unerwünschten Ereignissen (Hinweis: Einheitlicher Erfassungsbogen für alle arteriellen thromboembolische Ereignisse)
Perforation	<p><i>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • SmPC Abschnitt 4.4; Packungsbeilage Abschnitt 2 • Verordnung auf Verschreibung • Die Behandlung mit Ofev® sollte nur von Ärzten begonnen werden, die Erfahrung mit der Diagnose und Behandlung der jeweiligen Indikationen haben <p><i>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</i> keine</p>	<p><i>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Erfassung unerwünschter Arzneimittelwirkungen und Signalerkennung hinausgehen:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Erfassungsbogen zur Nachverfolgung von UE
Leberversagen	<p><i>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • SmPC Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8; Packungsbeilage Abschnitte 2 und 4 • Empfehlung zur Durchführung von Lebertests vor Beginn der Behandlung und zur regelmäßigen Überwachung während der Behandlung. • Empfehlung zur Dosisreduktion oder Unterbrechung der Behandlung, falls erforderlich, oder zur endgültigen Beendigung der Behandlung im Falle klinischer Anzeichen oder Symptome einer Leberschädigung. • Verordnung auf Verschreibung • Die Behandlung mit Ofev® sollte nur von Ärzten begonnen werden, die Erfahrung mit der Diagnose und Behandlung der jeweiligen Indikation haben <p><i>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</i> keine</p>	<p><i>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Erfassung unerwünschter Arzneimittelwirkungen und Signalerkennung hinausgehen:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Erfassungsbogen zur Nachverfolgung von UE <p><i>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</i> Studie 1199-0378 (finaler Report, 12. Januar 2026), in pädiatrischer Population</p>

Effekt auf Knochenentwicklung und Wachstum in der pädiatrischen Population	<p><i>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • SmPC Abschnitte 4.4 Packungsbeilage Abschnitte 2 • 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. • Verordnung auf Verschreibung • Die Behandlung mit Ofev® sollte nur von Ärzten begonnen werden, die Erfahrung mit der Diagnose und Behandlung der jeweiligen Indikationen haben <p><i>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</i> keine</p>	<p><i>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Erfassung unerwünschter Arzneimittelwirkungen und Signal-erkennung hinausgehen:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Erfassungsbogen zur Nachverfolgung von UE <p><i>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</i> Studie 1199-0378 (finaler Report, 12. Januar 2026)</p>
Effekt auf Störungen bei der Zahnentwicklung in der pädiatrischen Population	<p><i>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • SmPC Abschnitt 4.4 Packungsbeilage Abschnitte 2 • Bis zum Abschluss der Zahnentwicklung müssen regelmäßig, mindestens alle 6 Monate, orale Zahnuntersuchungen durchgeführt werden Verordnung auf Verschreibung • Die Behandlung mit Ofev® sollte nur von Ärzten begonnen werden, die Erfahrung mit der Diagnose und Behandlung der jeweiligen Indikationen haben <p><i>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</i> keine</p>	<p><i>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Erfassung unerwünschter Arzneimittelwirkungen und Signal-erkennung hinausgehen:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Erfassungsbogen zur Nachverfolgung von UE <p><i>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</i> Studie 1199-0378 (finaler Report, 12. Januar 2026)</p>
Fehlende Informationen		
Behandlung von SSc-ILD-Patienten mit pulmonaler Hypertonie	<p><i>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • SmPC Abschnitt 4.4; Packungsbeilage Abschnitt 2 • Verordnung auf Verschreibung • Die Behandlung mit Ofev® sollte nur von Ärzten begonnen werden, die 	keine

	Erfahrung mit der Diagnose und Behandlung der jeweiligen Indikationen haben <i>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</i> keine	
Quellen: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2024; European Medicines Agency, 2025) DILI: Arzneimittelinduzierte Leberschäden (Drug-induced Liver Injury); GVP: Bewährte Verfahren für die Pharmakovigilanz (Good Pharmacovigilance Practice); IME: Wichtiges medizinisches Ereignis (Important Medical Event); SSc-ILD: Interstitielle Lungenerkrankung bei systemischer Sklerose (Systemic Sclerosis-associated Interstitial Lung Disease); UE: Unerwünschtes Ereignis; SmPC: Summary of Product Characteristics (Fachinformation)		

Tabelle 3-21: Pharmakovigilanz-Plan: Laufende und geplante zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten

Studie	Studienziele	Sicherheitsanliegen	Meilenstein	Fälligkeit
Studie 1199-0378 (InPedILD®-ON) Open-label-Studie zur Langzeitsicherheit und Verträglichkeit von Nintedanib, zusätzlich zur Standardbehandlung, über mindestens 3 Jahre bei Kindern und Jugendlichen mit klinisch signifikanter fibrosierender interstitieller Lungenerkrankung	Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit einer Langzeitbehandlung mit Nintedanib bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit klinisch signifikanter fibrosierender ILD	Auswirkungen auf die Knochenentwicklung und das Wachstum in der pädiatrischen Population Auswirkungen auf Zahnentwicklungsstörungen in der pädiatrischen Population	Finaler Report	12. Januar 2026
Quelle: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2024; European Medicines Agency, 2025)				

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

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

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und gegebenenfalls notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es liegen keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung als die zuvor genannten vor.

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

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

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben für Abschnitt 3.4 wurden der Fachinformation, dem RMP sowie dem Committee for Medicinal Products for Human Use (Ausschuss für Humanarzneimittel) Assessment Report der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) zu Nintedanib (Ofev[®]) entnommen (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2024; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2025; European Medicines Agency, 2025).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG 2024. EU-Risk-Management-Plan.
2. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG 2025. Fachinformation Ofev[®], Stand: Februar 2025.
3. European Medicines Agency 2025. Entwurf des European Public Assessment Report - Ofev. Stand: 31. Januar 2025.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-22 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-22 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-22: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Num- mer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Bestimmung der Aspartat- Aminotransferase (AST)	Voraussichtlich Seite 2, Abschnitt 4.4: „Die meisten hepatischen Ereignisse traten innerhalb der ersten drei Behandlungsmonate auf. Daher sollten die Lebertransaminasen- und Bilirubinspiegel vor Beginn und im ersten Monat einer Behandlung mit Ofev® überprüft werden. Danach sollten Patienten in den darauffolgenden zwei Behandlungsmonaten in regelmäßigen Abständen und anschließend periodisch (z. B. bei jedem Patientenbesuch oder wenn klinisch indiziert) überprüft werden. [...]. Erwachsene Patienten mit geringem Körpergewicht (< 65 kg), Patienten asiatischer Herkunft und Frauen haben ein höheres Risiko für eine Erhöhung der Leberenzyme. Die Plasmaspiegel von Nintedanib stiegen linear mit dem Patientenalter an, was ebenfalls zu einem höheren Risiko der Entwicklung von Leberenzym erhöhungen führen kann (siehe Abschnitt 5.2). Bei Patienten mit diesen Risikofaktoren wird eine engmaschige Überwachung empfohlen.“	ja
2	Bestimmung der Alanin- Aminotransferase (ALT)		ja
3	Bestimmung der Gamma- Glutamyltransferase (GGT)		ja
4	Bestimmung der alkalischen Phosphatase (AP)		ja
5	Bestimmung des Bilirubinspiegels		ja
ALT: Alanin-Aminotransferase; AP: Alkalische Phosphatase; AST: Aspartat-Aminotransferase; GGT: Gamma-Glutamyltransferase; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Stand Fachinformation Ofev®: Februar 2025 (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2025)

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-22, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-22 bei.

Für jede der in Tabelle 3-22 angeführten ärztlichen Leistungen besteht eine Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM)-Ziffer. Somit sind keine ärztlichen Leistungen zwingend erforderlich, die bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Stand EBM: Quartal 4/2024 (Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), 2024)

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren Sie abgrenzbare Patientengruppen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die gegebenenfalls notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Es bestehen keine zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG 2025. Fachinformation Ofev[®], Stand: Februar 2025.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). 2024. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Verfügbar unter: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_4_Quartal_2024.pdf [Zugriff am: 20.12.2024]

3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben

Für ab 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachte Arzneimittel ist die Anzahl der Prüfungsteilnehmer an klinischen Prüfungen zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer anzugeben.

Die Angaben dienen der Feststellung, ob die klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt.

Es sind alle Studien, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V in Verbindung mit § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden, aufzuführen. Es sind solche Studien zu berücksichtigen, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Bezüglich der Zulassungsstudien werden alle Studien einbezogen, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden.

Einzubeziehen in die Ermittlung sind ausschließlich klinische Prüfungen, wie sie in Artikel 2 Absatz 2 Nummer 2 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG (ABl. L 158 vom 27.5.2014, Satz 1) definiert werden. Sonstige, nichtinterventionelle klinische Studien wie etwa Anwendungsbeobachtungen sind nicht zu berücksichtigen.

Zudem sind nur klinischen Prüfungen einzubeziehen, die in einem Studienregister/einer Studienergebnisdatenbank registriert worden sind und bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmer abgeschlossen ist (last patient in (LPI) beziehungsweise last patient first visit (LPFV)).

Listen Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-23 alle im Rahmen dieses Dossiers (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet sowie alle Studien, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Jede Studie ist nur einmal einzubeziehen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein und nummerieren Sie die Studien fortlaufend. Setzen Sie die Anzahl der Teilnehmer an deutschen Prüfstellen und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer in den klinischen Studien über alle

Prüfstellen hinweg ins Verhältnis. Geben Sie zu den herangezogenen Studien den Studienregistereintrag und den Status (abgeschlossen/laufend) an. Geben Sie bei laufenden Studien das Datum an, an dem der letzte Patient eingeschlossen wurde (LPI/LPFV). Hinterlegen Sie als Quelle zu den herangezogenen Patientenzahlen den zugehörigen SAS-Auszug zur Zusammenfassung der Rekrutierung nach Land und Prüfstelle.

Nicht zutreffend, da die Markteinführung von Nintedanib (Ofev®) bereits vor dem maßgeblichen Zeitpunkt erfolgte.

Tabelle 3-23: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dokuments vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet

Nummer	Studien-titel	Name des Studienregisters/der Studien-ergebnis-datenbank und Angabe der Zitate ^a	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassungs-studie [ja/nein]	Quelle SAS-Auszug	Anzahl der Prüfungs-teilnehmer über alle Prüfstellen	Anzahl der Prüfungsteil-nehmer an deutschen Prüfstellen
	<Studie 1>							
	<Studie 2>							
Gesamt								
In Prozent (%)								
a: Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer)								

3.6.1 Referenzliste für Abschnitt 3.6

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel EPAR, Publikationen), die Sie im Abschnitt 3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

Nicht zutreffend, da die Markteinführung von Nintedanib (Ofev®) bereits vor dem maßgeblichen Zeitpunkt erfolgte.