

Nintedanib (interstitielle Lungenerkrankung mit systemischer Sklerose, 6 bis 17 Jahre)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A decorative horizontal bar spanning the width of the page, composed of 18 small squares in various shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is centered in white text on a dark blue background segment.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A25-29

Version: 1.0

Stand: 12.05.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 2003

DOI: 10.60584/A25-29

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Nintedanib (interstitielle Lungenerkrankung mit systemischer Sklerose, 6 bis 17 Jahre) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

17.02.2025

Interne Projektnummer

A25-29

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A25-29>

Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nintedanib (interstitielle Lungenerkrankung mit systemischer Sklerose, 6 bis 17 Jahre); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-29>.

Schlagwörter

Nintedanib, Sklerodermie – Systemische, Kind, Adolescent, Nutzenbewertung

Keywords

Nintedanib, Scleroderma – Systemic, Child, Adolescent, Benefit Assessment

Medizinisch-fachliche Beratung

Für die vorliegende Dossierbewertung wurde keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen eingebunden.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung wurden keine Betroffenen eingebunden.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

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

Inhaltsverzeichnis

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

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

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

Nintedanib wird angewendet zur Behandlung einer interstitiellen Lungenerkrankung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren mit systemischer Sklerose.

Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung sind dabei Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren.

1.2 Verlauf des Projekts

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

Für die vorliegende Bewertung war grundsätzlich die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin oder eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Zudem war grundsätzlich die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. In der vorliegenden besonderen Bewertungssituation – der pU legt selbst keine Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens vor – wurde auf die Einbindung externer Sachverständiger und Betroffener bzw. Patientenorganisationen verzichtet.

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

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

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

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

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

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

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

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

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

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abkürzungsverzeichnis	I.4
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.5
I 2 Fragestellung.....	I.8
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.9
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.11
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.12
I 6 Literatur	I.13
I Anhang A Suchstrategien.....	I.14
I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.15

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Nintedanib.....	I.5
Tabelle 3: Nintedanib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.7
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Nintedanib.....	I.8
Tabelle 5: Nintedanib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.12

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
FVC	forcierte Vitalkapazität
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SSc-ILD	interstitielle Lungenerkrankung mit systemischer Sklerose

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

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

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Nintedanib im Vergleich mit Best supportive Care (BSC) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren mit einer interstitiellen Lungenerkrankung mit systemischer Sklerose (SSc-ILD).

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

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Nintedanib

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

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

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

Ergebnisse

Der pU gibt an in Modul 4 A an, dass die Studie InPedILD identifiziert werden konnte. Er führt weiter aus, dass in der Studie InPedILD nur 7 Kinder und Jugendliche mit SSc-ILD eingeschlossen waren und sich aufgrund der geringen Anzahl an Kindern und Jugendlichen keine Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ableiten ließen.

Die Studie InPedILD ist eine randomisierte, doppelblinde Parallelgruppenstudie zum Vergleich von Nintedanib mit Placebo, jeweils zusätzlich zu einer Standardtherapie nach Ermessen der Ärztin bzw. des Arztes. Die Studie wurde von 2020 bis 2022 durchgeführt. Im Anschluss an die 24-wöchige doppelblinde Phase der Studie, konnten Patientinnen und Patienten beider Studienarme in eine offene Phase eintreten und wurden bis zum Studienende mit Nintedanib behandelt. Eingeschlossen wurden Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit klinisch signifikanten fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen.

In der Studie InPedILD wurden insgesamt 39 Patientinnen und Patienten mit klinisch signifikanten fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen unterschiedlicher Ätiologie im Verhältnis 2:1 randomisiert einer Behandlung mit Nintedanib (N = 26) oder mit Placebo (N = 13) zugeteilt. Die Teilpopulation mit SSc-ILD in der Studie InPedILD umfasst dabei insgesamt 7 Patientinnen und Patienten, 4 im Interventions- und 3 im Kontrollarm. Stratifizierungsfaktor war die Alterskategorie (6 bis < 12 Jahre vs. 12 bis ≤ 17 Jahre).

Der pU stellt in Modul 4 A die Ergebnisse für die Gesamtpopulation der Studie dar und verweist für Studiendaten zu Patientinnen und Patienten mit SSc-ILD auf Anhang 4-G. Der pU bereitet somit keine Daten zu der vorliegenden Fragestellung in Modul 4 A auf, es finden sich lediglich vereinzelte deskriptive Daten zu Studienergebnissen in Anhang 4-G. Somit liegen keine geeigneten Daten für die Beantwortung der vorliegenden Fragestellung vor. Unabhängig davon ist auf Basis der Studienunterlagen nicht davon auszugehen, dass relevante Effekte in dieser kleinen Teilpopulation von Patientinnen und Patienten mit SSc-ILD zu beobachten sind.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU legt in seinem Dossier keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Nintedanib + BSC im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC für Patientinnen und Patienten im Alter von 6 bis 17 Jahren mit einer SSc-ILD vor. Auf Basis der

Studienunterlagen ist jedoch nicht davon auszugehen, dass relevante Effekte in der Teilpopulation von Patientinnen und Patienten mit SSc-ILD der Studie InPedILD zu beobachten sind. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nintedanib + BSC gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

Tabelle 3: Nintedanib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Nintedanib im Vergleich mit Best supportive Care (BSC) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren mit einer interstitiellen Lungenerkrankung mit systemischer Sklerose (SSc-ILD).

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

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Nintedanib

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

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

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

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

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

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

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

Der pU gibt an in Modul 4 A an, dass die Studie InPedILD [2,3] identifiziert werden konnte. Er führt weiter aus, dass in der Studie InPedILD nur 7 Kinder und Jugendliche mit SSc-ILD eingeschlossen waren und sich aufgrund der geringen Anzahl an Kindern und Jugendlichen keine Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ableiten ließen.

Die Studie InPedILD ist eine randomisierte, doppelblinde Parallelgruppenstudie zum Vergleich von Nintedanib mit Placebo, jeweils zusätzlich zu einer Standardtherapie nach Ermessen der Ärztin bzw. des Arztes. Die Studie wurde von 2020 bis 2022 durchgeführt. Im Anschluss an die 24-wöchige doppelblinde Phase der Studie, konnten Patientinnen und Patienten beider Studienarme in eine offene Phase eintreten und wurden bis zum Studienende mit Nintedanib behandelt. Eingeschlossen wurden Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit klinisch signifikanten fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen. Eine fibrosierende Erkrankung musste innerhalb der letzten 12 Monate vor Visite 1 durch eine Prüferärztin bzw. einen Prüferarzt mittels hochauflösender Computertomografie festgestellt und durch eine zentrale Beurteilung basierend auf vordefinierten Kriterien bestätigt worden sein. Die Patientinnen und Patienten mussten zusätzlich zu Visite 2 eine klinisch signifikante Erkrankung aufweisen, die charakterisiert war als Fan Score ≥ 3 oder 1 Merkmal einer klinischen Progression. Die Kriterien einer klinischen Progression im Laufe der Zeit waren definiert durch eine Abnahme der forcierten Vitalkapazität (FVC) von $\geq 10\%$ des Sollwertes, eine FVC-Abnahme von $\geq 5\%$ bis $< 10\%$ des Sollwertes in Kombination mit einer Verschlechterung der Symptome, eine Zunahme der Fibrose in der hochauflösenden Computertomografie oder andere Messgrößen einer klinischen Verschlechterung, die auf eine fortschreitende Erkrankung zurückzuführen sind (z. B. erhöhter Sauerstoffbedarf, verringerte

Diffusionskapazität). Ein weiteres Einschlusskriterium war eine FVC von ≥ 25 % des Sollwertes erhoben zu Visite 2.

In der Studie InPedILD wurden insgesamt 39 Patientinnen und Patienten mit klinisch signifikanten fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen unterschiedlicher Ätiologie im Verhältnis 2:1 randomisiert einer Behandlung mit Nintedanib (N = 26) oder mit Placebo (N = 13) zugeteilt. Die Teilpopulation mit SSc-ILD in der Studie InPedILD umfasst dabei insgesamt 7 Patientinnen und Patienten, 4 im Interventions- und 3 im Kontrollarm. Stratifizierungsfaktor war die Alterskategorie (6 bis < 12 Jahre vs. 12 bis ≤ 17 Jahre). Alle Patientinnen und Patienten, die bis zum Studienende mit der Studienmedikation behandelt wurden, konnten in die 1-armige, offene Extensionsstudie InPedILD-ON [4] übergehen.

Der pU stellt in Modul 4 A die Ergebnisse für die Gesamtpopulation der Studie dar und verweist für Studiendaten zu Patientinnen und Patienten mit SSc-ILD auf Anhang 4-G. Der pU bereitet somit keine Daten zu der vorliegenden Fragestellung in Modul 4 A auf, es finden sich lediglich vereinzelte deskriptive Daten zu Studienergebnissen in Anhang 4-G. Somit liegen keine geeigneten Daten für die Beantwortung der vorliegenden Fragestellung vor. Unabhängig davon ist auf Basis der Studienunterlagen nicht davon auszugehen, dass relevante Effekte in dieser kleinen Teilpopulation von Patientinnen und Patienten mit SSc-ILD zu beobachten sind.

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde keine zusätzliche Studie identifiziert.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU legt in seinem Dossier keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Nintedanib + BSC im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC für Patientinnen und Patienten im Alter von 6 bis 17 Jahren mit einer SSc-ILD vor. Auf Basis der Studienunterlagen ist jedoch nicht davon auszugehen, dass relevante Effekte in der Teilpopulation von Patientinnen und Patienten mit SSc-ILD in der Studie InPedILD zu beobachten sind. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nintedanib + BSC gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Nintedanib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Nintedanib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

Die oben beschriebene Einschätzung entspricht der des pU.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 6 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Deterding R, Griesse M, Deutsch G et al. Study design of a randomised, placebo-controlled trial of nintedanib in children and adolescents with fibrosing interstitial lung disease. ERJ Open Res 2021; 7(2). <https://doi.org/10.1183/23120541.00805-2020>.
3. Deterding R, Young LR, DeBoer EM et al. Nintedanib in children and adolescents with fibrosing interstitial lung diseases. Eur Respir J 2023; 61(2). <https://doi.org/10.1183/13993003.01512-2022>.
4. An Open-label Trial of the Long-term Safety and Tolerability of Nintedanib Per os, on Top of Standard of Care, Over at Least 3 Years, in Children and Adolescents With Clinically Significant Fibrosing Interstitial Lung Disease (InPedILD-ON) [online]. 2024. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05285982>.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

1. *ClinicalTrials.gov*

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

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

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

2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

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

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

3. *Clinical Trials Information System (CTIS)*

Anbieter: *European Medicines Agency*

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

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

I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

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

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

Gewichtsbereich	Ofev®-Dosis	Reduzierte Dosis von Ofev®*
13,5**-22,9 kg	50 mg (zwei 25 mg-Kapseln) zweimal täglich	25 mg (eine 25 mg-Kapsel) zweimal täglich
23,0-33,4 kg	75 mg (drei 25 mg-Kapseln) zweimal täglich	50 mg (zwei 25 mg-Kapseln) zweimal täglich
33,5-57,4 kg	100 mg (eine 100 mg-Kapsel oder vier 25 mg-Kapseln) zweimal täglich	75 mg (drei 25 mg-Kapseln) zweimal täglich
57,5 kg und darüber	150 mg (eine 150 mg-Kapsel oder sechs 25 mg-Kapseln) zweimal täglich	100 mg (eine 100 mg-Kapsel oder vier 25 mg-Kapseln) zweimal täglich

Gewichtsbereich	Ofev®-Dosis	Reduzierte Dosis von Ofev®*
<i>*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.</i>		
<i>**Gewicht unter 13,5 kg: Die Behandlung sollte unterbrochen werden, sobald das Gewicht des Patienten unter 13,5 kg fällt.</i>		

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

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

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

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

II Inhaltsverzeichnis

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

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.6
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.9
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.12

II Abkürzungsverzeichnis

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

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

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

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die interstitiellen Lungenerkrankungen (ILD) mit systemischer Sklerose (SSc-ILD) stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Nintedanib wird u. a. angewendet zur Behandlung einer SSc-ILD bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren. Bei der vorliegenden Population handelt es sich um eine Zulassungserweiterung für Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren [1].

Das Anwendungsgebiet der klinisch signifikanten progredient fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen wird im Parallelprojekt zu Nintedanib (Dossierbewertung A25-30) [2] behandelt.

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

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

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

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU ermittelt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Tabelle 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden. Im Parallelprojekt zu Nintedanib (Dossierbewertung A25-30) [2] ist die Herleitung der Patientenzahl nahezu identisch – bis auf den letzten Schritt.

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

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil	Ergebnis (Personenzahl)
1	Kinder und Jugendliche im Alter von 0 bis 17 Jahren in Deutschland im Jahr 2025	-	14 348 300
2	Prävalenz der Kinder und Jugendlichen mit ILD	3,6–46,5 pro 1 000 000	52–668
3	fibrosierende ILD	4,2 %–15,3 %	2–102
4	Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren	44 %–47 %	1–49
5	GKV-Anteil	87,7 %	1–43
6	Kinder und Jugendliche mit SSc-ILD	17,5 %	0–8
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; ILD: interstitielle Lungenerkrankungen; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SSc-ILD: interstitielle Lungenerkrankungen mit systemischer Sklerose			

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

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

Schritt 2: Prävalenz der Kinder und Jugendlichen mit ILD

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

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

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

Schritt 3: fibrosierende ILD

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

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

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

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

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

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

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

Schritt 5: GKV-Anteil

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

Schritt 6: Kinder und Jugendliche mit SSc-ILD

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

von mindestens 25 % des Sollwerts eingeschlossen [1]. Dort lagen bei 7 von 39 eingeschlossenen Kindern und Jugendlichen SSc-ILD vor. Auf dieser Basis veranschlagt der pU einen Anteil von 17,5 %.

Der pU überträgt den Anteil von 17,5 % auf die Patientenzahl aus Schritt 5 und gibt somit eine Spanne von 0 bis 8 Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren mit SSc-ILD in der GKV an.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

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

Zu Schritt 2: Prävalenz der Kinder und Jugendlichen mit ILD

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

Zu Schritt 3: fibrosierende ILD

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

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

In die indische Studie von Bhalla et al. [7] wurden nicht nur Kinder und Jugendliche mit ILD eingeschlossen, sondern auch mit zystischer Fibrose, pulmonaler Infektion und kongenitaler Herzkrankheit. Die Übertragbarkeit des Anteilswertes zur Fibrose bei dieser Population auf den vorherigen Schritt (Kinder und Jugendliche mit ILD) ist dadurch eingeschränkt.

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

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

Zu Schritt 6: Kinder und Jugendliche mit SSc-ILD

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

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

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

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

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

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Nintedanib	Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit SSc-ILD	0–8	Insgesamt ist die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation mit Unsicherheit behaftet.
a. Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SSc-ILD: interstitielle Lungenerkrankungen mit systemischer Sklerose			

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

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

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

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

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

II 2.1 Behandlungsdauer

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

II 2.2 Verbrauch

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

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

II 2.5 Jahrestherapiekosten

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

Die Kosten einer Behandlung mit BSC sind patientenindividuell unterschiedlich.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

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

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

II 2.7 Versorgungsanteile

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

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

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

II 4 Literatur

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

1. Boehringer Ingelheim Pharma. Fachinformation Ofev, Stand: Februar 2025. 02.2025.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nintedanib (klinisch signifikante progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankungen, 6 bis 17 Jahre); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/projekte/a25-30.html>].
3. Statistisches Bundesamt. Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre. Ergebnisse der 15. koordinierten koordinierte Bevölkerungs-voraus-berechnung (Basis: 31.12.2021) [online]. 2024 [Zugriff: 10.09.2024]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online>.
4. Haug M. Ermittlung von Inzidenz und Prävalenz chronisch interstitieller Lungenerkrankungen im Kindesalter mit Fokussierung auf das Krankheitsbild der exogen allergischen Alveolitis. 2009.
5. Torrent-Vernetta A, Gaboli M, Castillo-Corullón S et al. Incidence and prevalence of children's diffuse lung disease in Spain. Arch Bronconeumol 2022; 58(1): 22-29.
6. Nathan N, Sileo C, Thouvenin G et al. Pulmonary fibrosis in children. J Clin Med 2019; 8(9): 1312.
7. Bhalla D, Jana M, Naranje P et al. Fibrosing Interstitial Lung Disease in Children: An HRCT-Based Analysis. Indian J Pediatr 2021: 1-7.
8. Griesse M, Seidl E, Hengst M et al. International management platform for children's interstitial lung disease (chILD-EU). Thorax 2018; 73(3): 231-239. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2017-210519>.
9. Clement A. Task force on chronic interstitial lung disease in immunocompetent children. Eur Respir J 2004; 24(4): 686. <https://doi.org/10.1183/09031936.04.00089803>.
10. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln. Stand: August [online]. 2024 [Zugriff: 09.09.2024]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2024Bund_August_2024.pdf.
11. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht; Jahr: 2017, Geschlecht: Alle Geschlechter [online]. [Zugriff: 06.05.2025]. URL: <https://www.gbe-bund.de>.