

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Nintedanib (Ofev<sup>®</sup>)*

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG

## **Modul 2**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 12.03.2015

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>5</b>
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete .....	10
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	10
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	11
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	11
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	12

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	5
Tabelle 2-3: Im Anwendungsgebiet IPF zugelassene Wirkstoffe.....	9
Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	10
Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	11

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 2-1: Chemische Strukturformel von Nintedanib: (Z)-methyl 3-((4-(N-methyl-2-(4-methylpiperazin-1-yl)acetamido)phenylamino)(phenyl)methylen)-2-oxoindolin-6-carboxylat .....	8

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch
ATP	Adenosin-Triphosphat
DLco	Diffusing Capacity of the Lung for Carbon Monoxide (Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität)
FGF	Fibroblast Growth Factor
FGFR	Fibroblast Growth Factor Receptor
Flt-3	Fms-like Tyrosine-Protein Kinase
FVC	Forced Vital Capacity (Forcierte Vitalkapazität)
IL-1 $\beta$	Interleukin-1-beta
IPF	Idiopathic Pulmonary Fibrosis (Idiopathische Lungenfibrose)
Lck	Lymphocyte-Specific Tyrosine-Protein Kinase
Lyn	Tyrosine-Protein Kinase Lyn
NSCLC	Non-small cell lung cancer (Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)
PDGF	Platelet-Derived Growth Factor
PDGFR	Platelet-Derived Growth Factor Receptor
PZN	Pharmazentralnummer
RTK	Rezeptor-Tyrosinkinase
SGRQ	St. George´s Respiratory Questionnaire
Src	Proto-Oncogene Tyrosine-Protein Kinase Src
TGF- $\beta$	Transforming Growth Factor-beta
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TNF- $\alpha$	Tumornekrosefaktor-alpha
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VEGFR	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor

## 2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

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

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

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

### 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

#### 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

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

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Nintedanib</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>Ofev<sup>®</sup></b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>L01XE31</b>

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

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

<b>Pharmazentralnummer (PZN)</b>	<b>Zulassungsnummer</b>	<b>Wirkstärke</b>	<b>Packungsgröße</b>
10991894	EU/1/14/979/001	100 mg	60 Tabletten
10991902	EU/1/14/979/002	150 mg	60 Tabletten

### 2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

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

#### **Zusammenfassung**

Mit Nintedanib (Ofev<sup>®</sup>) steht ein neuartiges Arzneimittel zur Verfügung, welches über eine Inhibition von Tyrosinkinasen Einfluss auf die für eine idiopathische Lungenfibrose (IPF) spezifischen Fibrosierungsreaktionen nimmt und somit eine Verlangsamung des Fortschreitens der Erkrankung ermöglicht.

Nintedanib ist ein niedermolekularer Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI), der die Rezeptor-Tyrosinkinasen (RTK) Vascular Endothelial Growth Factor Receptor (VEGFR) 1-3, Platelet-Derived Growth Factor Receptor (PDGFR)  $\alpha$  und  $\beta$  und Fibroblast Growth Factor Receptor (FGFR) 1-3 inhibiert. Durch Blockade der Adenosin-Triphosphat (ATP)-Bindungsstelle dieser RTK unterbindet es deren intrazelluläre Signalgebung, die für die Proliferation, Migration und Transformation von Fibroblasten und Myofibroblasten wichtig ist. So entfaltete Nintedanib in präklinischen Krankheitsmodellen der Lungenfibrose eine starke, antifibrotische und antiinflammatorische Aktivität (Wollin et al., 2014). Nintedanib (Ofev<sup>®</sup>) hemmt bei humanen Lungenfibroblasten von IPF-Patienten die Proliferation, Migration und Transformation zu Myofibroblasten (Hostettler et al., 2013). So kann der Krankheitsprogress bei IPF verlangsamt werden. Nintedanib blockiert auch die Tyrosinkinasen Flt-3, Lck, Lyn und Src. Der Wirkmechanismus von Nintedanib (Ofev<sup>®</sup>) unterscheidet sich grundlegend vom ebenfalls zugelassenen Pirfenidon.

#### **Wirkmechanismus von Nintedanib bei IPF**

Die IPF ist eine chronisch progrediente, tödliche Lungenerkrankung unbekannter Ursache (Behr et al., 2013). Sie tritt bei älteren Menschen auf und bleibt auf die Lungen beschränkt, in denen eine zunehmende Gewebsvernarbung und -versteifung zum fortschreitenden Funktionsverlust führt. Ebenfalls auffällig sind pathologische Veränderungen der kleinen Blutgefäße, wobei mechanistische Abhängigkeiten zwischen Fibrose und Angiogenese beschrieben sind (Hanumegowda et al., 2012).

Heute gilt die IPF als Resultat einer gestörten Wundheilungsreaktion auf wiederholte oder andauernde Schädigungen des Alveolarepithels. Es kommt zur dauerhaften Aktivierung von Fibroblasten und Myofibroblasten und zur überschießenden Produktion extrazellulärer Matrix. Aktivierte Myofibroblasten und Fibroblasten gelten als Hauptakteure der IPF-Pathogenese und wichtigstes Ziel neuer Behandlungsansätze (Friedman et al., 2013). Wachstumsfaktoren und Zytokine, welche die Proliferation, Migration und Aktivierung von Myofibroblasten und Fibroblasten beeinflussen, sind vielversprechende Ansatzpunkte zur Behandlung von IPF (Ahluwalia et al., 2014), darunter:

- **VEGF:** VEGF wird durch geschädigte Epithelzellen und Myofibroblastenvorläufer sezerniert. VEGF-A-Spiegel im Serum korrelieren möglicherweise mit dem Schweregrad der IPF (Ando et al., 2010). In einem präklinischen Tiermodell der Lungenfibrose wies die spezifische VEGFR-Inhibition mit dem experimentellen TKI Semaxanib antifibrotische Wirkung auf (Ou et al., 2009).
- **PDGF:** PDGF wird von geschädigten Epithelzellen, Gefäßendothelzellen und alveolären Makrophagen bzw. Fibrozyten sezerniert (Nishioka et al., 2013) und ist ein potentes profibrotisches Zytokin mit wichtigen Beiträgen zur Aktivierung von Myofibroblasten bzw. Einwanderung und Teilung von Fibroblasten. Trotz guter Wirkung in präklinischen Tiermodellen wies Imatinib, ein PDGFR-spezifischer Inhibitor, in einer klinischen Studie in Patienten mit IPF jedoch keine klinische Wirksamkeit auf (Daniels et al., 2010).
- **FGF:** FGF-2 (auch basic FGF, bFGF) ist ein wichtiger chemotaktischer Faktor für Myofibroblasten und induziert die Teilung von Myofibroblasten und Fibroblasten. Erhöhte FGF-2-Spiegel wurden in bronchoalveolärer Lavage-Flüssigkeit und im Lungengewebe von IPF-Patienten gefunden (Inoue et al., 1996). FGF-2 induziert die Proliferation von Lungenfibroblasten von IPF-Patienten (Hetzl et al., 2005). Detaillierte histochemische Untersuchungen bei IPF-Patienten wiesen dabei auf eine Assoziation erhöhter FGF-2-Spiegel mit fibrotisch veränderten Lungenarealen hin (Inoue et al., 2002). Verminderte FGF-Signalgebung zeigte in einem Mausmodell antifibrotische Wirkung (Yu et al., 2012).

VEGFR, FGFR und PDGFR vermitteln eine Vielzahl biologischer Effekte und weisen strukturelle und mechanistische Ähnlichkeiten auf (Lemmon and Schlessinger, 2010). Angesichts redundant angelegter Signalkaskaden erscheint eine gleichzeitige Inhibition dieser Signalwege sinnvoll und zeigte in präklinischen Tiermodellen gute antifibrotische Wirksamkeit (Chaudhary et al., 2007, Woodcock et al., 2013).

Nintedanib (BIBF 1120) ist ein oral bioverfügbarer TKI mit einer 6-Methoxycarbonyl-substituierten Indolinon-Struktur (ein Indolin-Derivat) (Abbildung 1). Es gehört zur ATC (anatomisch-therapeutisch-chemischen)-Klasse der Proteinkinase-Inhibitoren und bindet kompetitiv an die ATP-Bindungstasche der Kinasedomänen von VEGFR 1-3, PDGFR  $\alpha$  und  $\beta$  und FGFR 1-3, wodurch deren Autophosphorylierung und die intrazelluläre Signalgebung gehemmt werden (Hilberg et al., 2008).

Die Substanz blockiert auch die intrazellulären Tyrosinkinase Flt-3, Lck, Lyn und Src. Die antifibrotische Wirkung von Nintedanib wurde in präklinischen Studien (Wollin et al., 2014) bestätigt und als deren klinisches Korrelat fand sich in den klinischen Studien der Phasen II und III mit IPF-Patienten eine Verlangsamung der Krankheitsprogression (reduzierter Verlust an Lungenfunktion über die Zeit) (Richeldi et al., 2011, Richeldi et al., 2014).



---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Nintedanib wurde, aufgrund seiner antiangiogenen Wirkung, initial in onkologischen Indikationen untersucht und ist inzwischen in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiviertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit Adenokarzinom - Histologie nach Erstlinien-Chemotherapie - zugelassen.

Nintedanib gehört zur ATC-Klasse der Proteinkinase-Inhibitoren. Chemisch gesehen handelt es sich bei Nintedanib um ein Indolinon-Derivat (Abbildung 1).

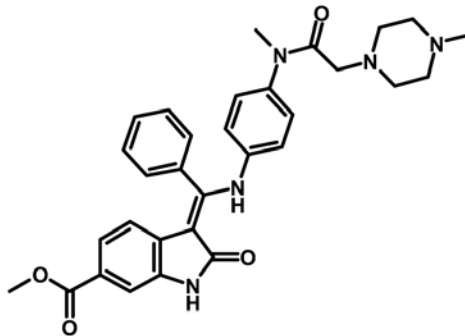


Abbildung 2-1: Chemische Strukturformel von Nintedanib: (Z)-methyl 3-((4-(N-methyl-2-(4-methylpiperazin-1-yl)acetamido)phenylamino)(phenyl)methylen)-2-oxoindolin-6-carboxylat

Quelle: (Hilberg et al., 2008)

### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die klinische Wirksamkeit von Nintedanib wurde bei IPF-Patienten in zwei randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase III-Studien mit identischem Design (INPULSIS-1 und INPULSIS-2) untersucht. Patienten mit einem Ausgangswert der forcierten Vitalkapazität (FVC) kleiner 50 % des Sollwerts oder einer Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität (DLCO, bezüglich Hämoglobin korrigiert) Ausgangswert kleiner 30 % des Sollwerts wurden von den Studien ausgeschlossen. Die Patienten wurden im Verhältnis 3:2 einer 52-wöchigen Behandlung mit Nintedanib (Ofev<sup>®</sup>) 150 mg zweimal täglich oder Placebo randomisiert zugeordnet.

Der primäre Endpunkt war die jährliche Abnahme der FVC. Die wichtigsten sekundären Endpunkte waren die Veränderung des St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)-Gesamtscores gegenüber dem Ausgangswert nach 52 Wochen sowie die Zeit bis zur ersten akuten IPF-Exazerbation.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

*Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen*

Das bislang einzige auf dem deutschen Markt befindliche Arzneimittel mit Zulassung zur Behandlung der IPF ist Pirfenidon (Esbriet®).

### Therapieoptionen

Der Wirkstoff Pirfenidon wurde im Februar 2011 durch die Europäische Kommission für die Behandlung der milden und moderaten IPF in der EU zugelassen. Die Deutsche IPF-Leitlinie spricht eine schwach positive Empfehlung zum Einsatz von Pirfenidon bei IPF-Patienten mit milder bis moderater Krankheitsschwere aus (Behr et al., 2013).

Für die anderen – mangels Zulassung ausschließlich off-label eingesetzten – pharmakologischen Behandlungsoptionen (Kortikosteroide, Azathioprin, Cyclophosphamid) wurde bislang kein Wirksamkeitsnachweis in randomisierten, kontrollierten Studien erbracht. Zwei neuere klinische Studien des amerikanischen National Institute of Health lieferten Hinweise auf negative Effekte der Behandlung einer Kombination aus Prednison, Azathioprin und N-Acetylcystein bzw. N-Acetylcystein-Monotherapie (Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network, 2014, Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network et al., 2012). Die deutsche Leitlinie rät daher von diesen Optionen ab (Behr et al., 2013).

### Zugelassene Wirkstoffe

In Tabelle 2-3 ist der im Anwendungsgebiet eingesetzte Wirkstoff gemäß Fachinformation aufgeführt.

Tabelle 2-3: Im Anwendungsgebiet IPF zugelassene Wirkstoffe

Pharmako-therapeutische Gruppe	Wirkstoff ATC-Code	Anwendungsgebiet
Immunsuppressiva	Pirfenidon L04AX05	Esbriet® wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung von leichter bis mittelschwerer idiopathischer pulmonaler Fibrose

### Wirkmechanismus Pirfenidon

Pirfenidon ist ein Phenylpyridon mit antifibrotischer und antiinflammatorischer Wirkung, dessen genauer Wirkmechanismus bislang noch nicht vollständig aufgeklärt ist. Die vorliegenden Daten deuten jedoch darauf hin, dass Pirfenidon sowohl antifibrotische als auch antiinflammatorische Eigenschaften in verschiedenen In-vitro-Systemen und Tiermodellen der Lungenfibrose (bleomycin- und transplantationsinduzierte Fibrose) entfaltet.

IPF ist eine chronisch fibrotische und entzündliche Lungenerkrankung unter dem Einfluss der Synthese und Freisetzung proinflammatorischer Zytokine, darunter Tumornekrosefaktor-

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

alpha (TNF- $\alpha$ ) und Interleukin-1-beta (IL-1 $\beta$ ). Es wurde gezeigt, dass Pirfenidon die Akkumulation von Entzündungszellen als Reaktion auf verschiedene Reize reduziert.

Die Wirkmechanismen von Nintedanib und Pirfenidon unterscheiden sich grundlegend. Dies wird auch durch die europäische Zulassungsbehörde in folgendem Statement zum Ausdruck gebracht:

*„the final conclusion of the report was that Ofev<sup>®</sup> (Nintedanib) and Esbriet<sup>®</sup> (Pirfenidone) were not similar based on principal molecular structure and mechanism of action”* (European Medicines Agency, 2014).

Pirfenidon dämpft die Fibroblastenproliferation, die Produktion von fibroseassoziierten Proteinen und Zytokinen und die erhöhte Biosynthese und Ansammlung von extrazellulärer Matrix als Reaktion auf Zytokin-Wachstumsfaktoren wie zum Beispiel den transformierenden Wachstumsfaktor-beta (TGF- $\beta$ ) und den Plättchenwachstumsfaktor PDGF. Es inhibiert jedoch nicht VEGFR, PDGFR oder FGFR (Nakazato et al., 2002).

## 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

### 2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
Nintedanib (Ofev <sup>®</sup> ) wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung der idiopathischen Lungenfibrose (IPF)	ja	15.01.2015	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

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

Die Angaben wurden der Fachinformation von Ofev<sup>®</sup> (Nintedanib) entnommen (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2015)

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

**2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete**

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
kein weiteres Anwendungsgebiet	-

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

Nicht zutreffend

**2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2**

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

Für die Beschreibung der Therapieoptionen wurde die aktuelle S2K-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der IPF herangezogen. Die Angaben zum Wirkmechanismus der einzelnen Medikamente wurden den jeweiligen aktuellen Fachinformationen sowie Sekundärliteratur entnommen.

## 2.4 Referenzliste für Modul 2

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

- [1] Ahluwalia, N., Shea, B. S. & Tager, A. M. 2014. New therapeutic targets in idiopathic pulmonary fibrosis. Aiming to rein in runaway wound-healing responses. *Am J Respir Crit Care Med*, 190, 867-78.
- [2] Ando, M., Miyazaki, E., Ito, T., Hiroshige, S., Nureki, S. I., Ueno, T., Takenaka, R., Fukami, T. & Kumamoto, T. 2010. Significance of serum vascular endothelial growth factor level in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Lung*, 188, 247-52.
- [3] Behr, J., Günther, A., Ammenwerth, W., Bittmann, L., Bonnet, R., Buhl, R., Eickelberg, O., Ewert, R., Gläser, S., Gottlieb, J., Grohe, C., Kreuter, M., Kroegel, C., Markart, P., Neurohr, C., Pfeifer, M., Prasse, A., Schönfeld, N., Schreiber, J., Sitter, H., Theegarten, D., Theile, A., Wilke, A., Witt, C., Worth, H., Zabel, P., Müller-Quernheim, J. & Costabel, U. 2013. S2K-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der idiopathischen Lungenfibrose. *Pneumologie*, 67, 81-111.
- [4] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG 2015. Fachinformation Ofev.
- [5] Chaudhary, N. I., Roth, G. J., Hilberg, F., Muller-Quernheim, J., Prasse, A., Zissel, G., Schnapp, A. & Park, J. E. 2007. Inhibition of PDGF, VEGF and FGF signalling attenuates fibrosis. *Eur Respir J*, 29, 976-85.
- [6] Daniels, C. E., Lasky, J. A., Limper, A. H., Mieras, K., Gabor, E., Schroeder, D. R. & Imatinib, I. P. F. S. I. 2010. Imatinib treatment for idiopathic pulmonary fibrosis: Randomized placebo-controlled trial results. *Am J Respir Crit Care Med*, 181, 604-10.
- [7] European Medicines Agency 2014. Response Document (Day 121) - Procedure number(s): EMEA/H/C/003821 - Ofev (nintedanib) 100 mg, 150 mg, soft capsules.
- [8] Friedman, S. L., Sheppard, D., Duffield, J. S. & Violette, S. 2013. Therapy for fibrotic diseases: nearing the starting line. *Sci Transl Med*, 5, 167sr1.
- [9] Hanumegowda, C., Farkas, L. & Kolb, M. 2012. Angiogenesis in pulmonary fibrosis: too much or not enough? *Chest*, 142, 200-7.
- [10] Hetzel, M., Bachem, M., Anders, D., Trischler, G. & Faehling, M. 2005. Different effects of growth factors on proliferation and matrix production of normal and fibrotic human lung fibroblasts. *Lung*, 183, 225-37.
- [11] Hilberg, F., Roth, G. J., Krssak, M., Kautschitsch, S., Sommergruber, W., Tontsch-Grunt, U., Garin-Chesa, P., Bader, G., Zoephel, A., Quant, J., Heckel, A. & Rettig, W. J. 2008. BIBF 1120: triple angiokinas inhibitor with sustained receptor blockade and good antitumor efficacy. *Cancer Res*, 68, 4774-82.
- [12] Hostettler, K. E., Papakonstantinou, E., Klagas, J., Karakiulakis, G., Zhong, J., Tamm, M., Lardinois, D. & Roth, M. 2013. Anti-fibrotic effects of nintedanib (BIBF 1120) in primary human lung fibroblasts derived from patients with idiopathic pulmonary fibrosis and from non-fibroblasts derived from patients with idiopathic pulmonary fibrosis and from non-fibrotic controls. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 187, Abstract A 3374.
- [13] Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network 2014. Randomized trial of acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*, 370, 2093-2101.

- [14] Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network, Raghu, G., Anstrom, K. J., King, T. E., Jr., Lasky, J. A. & Martinez, F. J. 2012. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*, 366, 1968-77.
- [15] Inoue, Y., King, T. E., Jr., Barker, E., Daniloff, E. & Newman, L. S. 2002. Basic fibroblast growth factor and its receptors in idiopathic pulmonary fibrosis and lymphangioleiomyomatosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 166, 765-73.
- [16] Inoue, Y., King, T. E., Jr., Tinkle, S. S., Dockstader, K. & Newman, L. S. 1996. Human mast cell basic fibroblast growth factor in pulmonary fibrotic disorders. *Am J Pathol*, 149, 2037-54.
- [17] Lemmon, M. A. & Schlessinger, J. 2010. Cell signaling by receptor tyrosine kinases. *Cell*, 141, 1117-34.
- [18] Nakazato, H., Oku, H., Yamane, S., Tsuruta, Y. & Suzuki, R. 2002. A novel anti-fibrotic agent pirfenidone suppresses tumor necrosis factor-alpha at the translational level. *Eur J Pharmacol*, 446, 177-85.
- [19] Nishioka, Y., Azuma, M., Kishi, M. & Aono, Y. 2013. Targeting platelet-derived growth factor as a therapeutic approach in pulmonary fibrosis. *J Med Invest*, 60, 175-83.
- [20] Ou, X. M., Li, W. C., Liu, D. S., Li, Y. P., Wen, F. Q., Feng, Y. L., Zhang, S. F., Huang, X. Y., Wang, T., Wang, K., Wang, X. & Chen, L. 2009. VEGFR-2 antagonist SU5416 attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice. *Int Immunopharmacol*, 9, 70-9.
- [21] Richeldi, L., Costabel, U., Selman, M., Kim, D. S., Hansell, D. M., Nicholson, A. G., Brown, K. K., Flaherty, K. R., Noble, P. W., Raghu, G., Brun, M., Gupta, A., Juhel, N., Kluglich, M. & du Bois, R. M. 2011. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*, 365, 1079-87.
- [22] Richeldi, L., du Bois, R. M., Raghu, G., Azuma, A., Brown, K. K., Costabel, U., Cottin, V., Flaherty, K. R., Hansell, D. M., Inoue, Y., Kim, D. S., Kolb, M., Nicholson, A. G., Noble, P. W., Selman, M., Taniguchi, H., Brun, M., Le Maulf, F., Girard, M., Stowasser, S., Schlenker-Herceg, R., Disse, B., Collard, H. R. & Investigators, I. T. 2014. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*, 370, 2071-82.
- [23] Wollin, L., Maillet, I., Quesniaux, V., Holweg, A. & Ryffel, B. 2014. Antifibrotic and anti-inflammatory activity of the tyrosine kinase inhibitor nintedanib in experimental models of lung fibrosis. *J Pharmacol Exp Ther*, 349, 209-20.
- [24] Woodcock, H. V., Molyneaux, P. L. & Maher, T. M. 2013. Reducing lung function decline in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: potential of nintedanib. *Drug Des Devel Ther*, 7, 503-10.
- [25] Yu, Z. H., Wang, D. D., Zhou, Z. Y., He, S. L., Chen, A. A. & Wang, J. 2012. Mutant soluble ectodomain of fibroblast growth factor receptor-2 IIIc attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice. *Biol Pharm Bull*, 35, 731-6.